

# “VALOR PREDICTIVO DEL VOLUMEN-CENTRO EN LOS RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DE CÁNCER RENAL CON EXTENSIÓN VENOSA. IMPACTO EN EL MODELO ASISTENCIAL”



Doctorado en Medicina y Cirugía  
Universidad Autónoma de Madrid

Doctorando:  
Estefanía Linares Espinós

Directores de tesis:  
Prof. Joaquín Carballido Rodríguez  
Juan Ignacio Martínez-Salamanca

---



**D. Joaquín A Carballido Rodríguez**, Catedrático del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid y **D. Juan Ignacio Martínez Salamanca**, Doctor en Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid. Colaborador docente del Departamento de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid

CERTIFICAN

Que **Dña Estefanía Linares Espinós**, con DNI 53411647-N. Licenciada en Medicina. Especialista en Urología y Médico Adjunto del Servicio de Urología del Hospital Universitario Infanta Sofía, ha realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento directo el trabajo de investigación “**VALOR PREDICTIVO DEL VOLUMEN-CENTRO EN LOS RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DE CÁNCER RENAL CON EXTENSIÓN VENOSA. IMPACTO EN EL MODELO ASISTENCIAL**” y consideramos que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral.

Madrid, 10 de Octubre de 2016

Fdo. Prof. J Carballido Rodríguez

Fdo. Dr. JI Martínez Salamanca

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**“VALOR PREDICTIVO DEL VOLUMEN-CENTRO  
EN LOS RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DE  
CÁNCER RENAL CON EXTENSIÓN VENOSA.  
IMPACTO EN EL MODELO ASISTENCIAL”**

Tesis presentada por

**D<sup>a</sup> Estefanía Linares Espinós**  
Servicio de Urología  
Hospital Universitario Infanta Sofía

para optar al grado de

**Doctor en Medicina y Cirugía**  
**Universidad Autónoma de Madrid**

Madrid a 10 de octubre de 2016



A la Doctora Nerea Pérez Castaño

## AGRADECIMIENTOS

No quiero terminar este trabajo sin agradecer el esfuerzo, la dedicación y la paciencia de todas aquellas personas que han hecho posible finalizar esta tesis doctoral.

Gracias a mis padres, por la educación que me han regalado sin límites, a mi padre por su ejemplo diario y a mi madre por su persistencia. No ha existido obstáculo, al cual la respuesta no fuese: “si te caes, te levantas”, siempre hay que seguir. No puedo olvidar a mi querido hermano Hugo, cómplice en muchos momentos, de risas y de caídas, gracias por tú confianza en que siempre sería capaz de alcanzar los objetivos.

El principio siempre es en casa. Y esa casa es el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Allí inicie mi formación en urología rodeada por un equipo de profesionales, compañeros y amigos, con los que aprendí y crecí, y lograron sellar mi adoración por esta especialidad. Gracias al esfuerzo y paciencia de todos los que me habéis enseñado por esos pasillos. En especial a mis dos grandes maestros Juan Ignacio y Diego. Con vuestras personalidades marcadas habéis logrado contagiarme de energía, ganas e interés por seguir aprendiendo cada día en nuestra profesión. Gracias por vuestra motivación, amistad y confianza en mí. Gracias a mis compañeras, las resis, por todos los momentos compartidos. A Nacho, por su paciencia a pesar del “two minutes”. A Isa, por estar siempre en el otro lado, ayudándome en todos mis primeros pasos. A Isabel Millán por su tranquilidad y ayuda en la parte estadística.

Agradecer sinceramente a mis directores de tesis su tiempo, paciencia y esfuerzo en estos años. Gracias a Joaquín Carballido, mi primer profesor y jefe, gracias por los conocimientos y dedicación recibida. Por haberme transmitido el interés por el cáncer renal, y haberme inculcado la responsabilidad y rigor académico que me permiten iniciarme en el camino de la investigación. A Juan, gracias por enseñarme y permitirme realizar mi tesis doctoral continuando vuestro proyecto iniciado hace ya 10 años.

Quisiera extender mi agradecimiento a tutores y compañeros con los que he compartido el camino en el extranjero. A Andrew Stephenson, Carme Mir, Rafael Sánchez-Salas, Eric Barret, Alexandra Masson-Lecomte, Arjun Sivaraman y José I. Pérez-Reggeti, grandes profesionales a los que seguir. Y gracias por ser testigos del final, en especial a Fuche que me acompañó en cada hoja escrita de este trabajo.

A mis compañeros del Servicio de Urología del Hospital Universitario Infanta Sofía, gracias por vuestra paciencia y comprensión con el final de la tesis. Gracias por seguir enseñándome día a día, y en especial a mi Jefe Luis Martínez-Piñeiro, por permitir desarrollarme profesionalmente en la Uro-oncología.

A mis amigos, todos, que sois mi energía fuera del mundo médico. Sabéis quienes sois. Por último, a Nerea, mi compañera de rotación de toda la carrera. Gracias por ser un ejemplo diario de superación a pesar de todo.

Gracias a todos los que habéis colaborado en este trabajo, nuestro trabajo.

## ÍNDICE

- Listado de abreviaturas	10
- Resumen	12
<b>1. Introducción</b>	<b>17</b>
1.1 Epidemiología	17
1.1.1 Incidencia	18
1.1.2 Mortalidad	19
1.1.3 Migración temporal de estadios	20
1.2 Etiopatogenia	21
1.2.1 Factores de riesgo	22
1.2.1.a Tabaquismo	22
1.2.1.b Hipertensión arterial	22
1.2.1.c Obesidad	23
1.2.2 Factores genéticos y síndromes familiares	23
1.2.2.a Enfermedad de von Hippel-Lindau	24
1.2.2.b Síndrome hereditario papilar tipo I	25
1.2.2.c Leiomiomatosis familiar (HLRCC)	25
1.2.2.d Síndrome Birt-Hogg-Dube	25
1.2.2.e Esclerosis tuberosa	26
1.2.3 Otros factores	26
1.2.3.a Enfermedad quística renal adquirida	26
1.2.3.b Diabetes mellitus	27
1.2.3.c Infecciones del tracto urinario	27
1.2.3.d Dieta	27
1.2.3.e Exposición ocupacional y medio ambiente	28
1.3 Anatomía Patológica	28
1.3.1 Clasificación Histológica	28
1.3.2 Carcinoma renal de células claras	29
1.3.3 Carcinoma renal quístico multilocular	30
1.3.4 Carcinoma renal papilar	31
1.3.5 Carcinoma renal cromóforo	32
1.3.6 Carcinoma de conductos colectores de Bellini	33
1.3.7 Carcinoma Medular	33
1.3.8 Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes	34
1.3.9 Carcinoma de células renales clasificable	34
1.4. Diagnóstico	34
1.4.1 Diagnóstico clínico	34
1.4.2 Diagnóstico radiológico	36
1.4.2.a Ecografía	36
1.4.2.b Tomografía axial computerizada	37
1.4.2.c Resonancia magnética	37
1.4.2.d Otras pruebas de imagen	38
1.4.3 Biopsia renal percutánea	39

1.5. Clasificación y Estadificación	40
1.5.1 Clasificación TNM	40
1.5.2 Clasificación del grado nuclear de Fuhrman	43
1.5.3 Clasificaciones del nivel del trombo tumoral	44
1.6 Factores Pronósticos y Predictivos	45
1.6.1 Anatómicos	45
1.6.1.a Tamaño tumoral	45
1.6.1.b Extensión tumoral	46
1.6.1.c Afectación vascular	46
1.6.1.d Afectación linfática	47
1.6.1.e Metástasis a distancia	47
1.6.2 Clínicos	47
1.6.2.a Sintomatología	48
1.6.2.b Estado funcional	48
1.6.2.c Otros marcadores clínicos	49
1.6.3 Histológicos	50
1.6.4 Moleculares	50
1.6.5 Factores predictivos	51
1.7 Tratamiento	54
1.7.1 Tratamiento de la enfermedad localizada	54
1.7.1.a Vigilancia activa	54
1.7.1.b Nefrectomía parcial	56
1.7.1.c Nefrectomía radical	58
1.7.1.d Terapias ablativas	59
1.7.2 Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada	60
1.7.2.a Tratamiento quirúrgico del CCR con extensión venosa	60
1.7.2.b Tratamiento neoadyuvante	63
1.7.2.c Tratamiento adyuvante	65
1.7.3 Tratamiento de la enfermedad metastática	66
1.7.3.a Nefrectomía citorreductora	66
1.7.3.b Tratamiento sistémico	66
1.8 Resultados perioperatorios en el CCR con extensión venosa	71
1.8.1 Planificación preoperatoria	71
1.8.2 Volumen-centro	73
1.8.2.a Estado actual del problema	73
1.8.2.b Evidencia del impacto volumen-centro en la MPO	74
1.8.2.c Estudios volumen-centro en la patología uro-oncológica	75
1.8.3 Maniobras quirúrgicas especiales	79
1.8.3.a Embolización preoperatoria	79
1.8.3.b Técnicas de movilización hepática	80
1.8.3.c Bypass veno-venoso	80
1.8.3.d Bypass cardiopulmonar	80
1.8.3.e Resección y reconstrucción de la VCI	81
1.8.4 Morbi-mortalidad perioperatoria	81
1.9 Resultados oncológicos en el CCR con extensión venosa	82

<b>2. Justificación: Hipótesis y Objetivos</b>	<b>87</b>
2.1 Hipótesis	87
2.2 Objetivos	87
<b>3. Material y Métodos</b>	<b>91</b>
3.1 Ámbito del estudio	91
3.2 Periodo de estudio	92
3.3 Diseño del estudio	92
3.4 Muestra	92
3.5 Variables analizadas	93
3.6 Grupos de estudio	94
3.7 Análisis estadístico	95
3.8 Aspectos ético-legales	96
<b>4. Resultados</b>	<b>99</b>
4.1 Características generales de la muestra	99
4.1.1 Datos demográficos y diagnósticos	99
4.1.2 Datos quirúrgicos	99
4.1.3 Resultados histopatológicos	100
4.2 Características según el perfil volumen-centro	100
4.2.1 Descripción del perfil volumen-centro	100
4.2.2 Datos quirúrgicos	101
4.2.3 Resultados perioperatorios	102
4.3 Complicaciones perioperatorias	103
4.4 Mortalidad perioperatoria	106
4.5 Análisis de la supervivencia cáncer específica	106
<b>5. Discusión</b>	<b>113</b>
5.1 Características de la muestra a estudio	113
5.2 Complicaciones perioperatorias: factores de riesgo	114
5.3 Mortalidad perioperatoria: factores de riesgo	118
5.4 Factores pronósticos de supervivencia	119
5.5 Implicaciones clínicas en el modelo asistencial	121
5.6 Metodología del cálculo de volumen-centro	123
5.7 Limitaciones del estudio	124
<b>6. Conclusiones</b>	<b>129</b>
• Anexo I	130
• Anexo II	133
• Referencias bibliográficas	136
• Listado de Tablas, Figuras y Anexos	160

## LISTADO DE ABREVIATURAS

AJCC: American Joint Committee on Cancer  
AMACR:  $\alpha$ -metilacil-CoA racemasa  
BCP: bypass cardiopulmonar  
BVV: bypass veno-venoso  
CAIX: anhidrasa carbónica IX  
CCR: carcinoma de células renales  
CCRC: carcinoma renal de células claras  
CCRCr: carcinoma renal cromóforo  
CCRM: carcinoma de células renales metastático  
CCRp: carcinoma renal papilar  
CEC: circulación extracorpórea  
CK: citoqueratina  
CPO: complicaciones perioperatorias  
CR: cistectomía radical  
EE.UU.: Estados Unidos de América  
ET: esclerosis tuberosa  
FH: fumarato hidratasa  
HIF- $\alpha$ : factor inducible por hipoxia  
HR: hazard ratio  
IC: intervalo de confianza  
Il-2: interleucina 2  
INF: interferón  
IR: insuficiencia renal  
LDH: lactato deshidrogenasa  
MCE: mortalidad cáncer específica  
MPO: mortalidad perioperatoria  
MRP: masas renales de pequeño tamaño  
MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center  
NCDB: National Cancer Database  
NIS: Nationwide Inpatient Sample  
NP: nefrectomía parcial  
NR: nefrectomía radical  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
OR: odds ratio  
PCR: proteína c-reactiva  
PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas  
PET: tomografía por emisión de positrones  
PLE: periodo libre de enfermedad  
PLP: periodo libre de progresión  
PR: prostatectomía radical  
RFA: ablación por radiofrecuencia  
RM: resonancia magnética  
RR: riesgo relativo  
SCE: supervivencia cáncer específica  
SEER: Registro Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales  
SG: supervivencia global

SLP: supervivencia libre de progresión  
SNC: sistema nervioso central  
TAC: tomografía axial computerizada  
TGF- $\alpha$ : factor de crecimiento tumoral  
TKI: inhibidor de la tirosina quinasa  
UICC: Unión Internacional de Control del Cáncer  
VCI: vena cava inferior  
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular  
VHL: von Hippel-Lindau  
VSG: velocidad de sedimentación globular

## RESUMEN

El carcinoma de células renales presenta un venotropismo característico que afecta al 4-10% de casos con infiltración venosa por trombo tumoral al diagnóstico. Dicha entidad clínica con diseminación a través del sistema venoso incluye un 50% con trombo tumoral limitado a la vena renal y un 10-25% con extensión suprahepática, llegando a alcanzar la aurícula derecha. La obstrucción parcial o completa ocasionada por el trombo tumoral influirá en el desarrollo o no de circulación colateral y con ello la sintomatología acompañante. La presencia de trombo tumoral, puede afectar a la sintomatología y al pronóstico, implica un adecuado diagnóstico por imagen, así como una óptima elección de la técnica quirúrgica, en ocasiones con concurso multidisciplinar.

Diversos estudios han presentados resultados oncológicos en pacientes intervenidos de nefrectomía radical con trombectomía, pero poca mención se ha hecho en cuanto a las complicaciones perioperatorias (CPO) en éstos pacientes. La tasa global de complicaciones descrita en la literatura es del 12,5%-36,6% determinada por el nivel del trombo, y una mortalidad del 10% para niveles suprahepáticos. Los factores que influyen en la mortalidad perioperatoria (MPO, primeros 30 días tras la cirugía) incluyen comorbilidades, estado funcional, presencia de metástasis sincrónicas y el nivel de trombo tumoral. La experiencia del cirujano, traducida en el volumen de casos del centro hospitalario, podría representar un factor determinante de los resultados perioperatorios y oncológicos.

Durante la última década se ha producido un creciente interés en la evaluación del efecto volumen (número de casos-año) en las técnicas quirúrgicas complejas. Los defensores de la derivación selectiva de procedimientos con alta complejidad a centros de alto volumen, cómo por ejemplo el grupo Leapfrog, han basado sus recomendaciones en varios estudios que sugieren una correlación positiva entre el volumen-centro y el resultado perioperatorio. La centralización de determinados procedimientos o en su defecto entidades clínicas bien definidas, podrían beneficiarse de una reducción en las CPO con un consiguiente beneficio en los resultados quirúrgicos y la supervivencia global. Sin embargo, las limitaciones metodológicas de dichos estudios han llevado a una cuidadosa reconsideración para determinar qué procedimientos, entre ellos predominantemente los oncológicos y cardíacos, tienen una correlación volumen-resultado.

Dentro de la patología uro-oncológica existen estudios del impacto de volumen-centro en los resultados funcionales y perioperatorios de la prostatectomía radical, cistectomía, nefrectomía radical y nefrectomía parcial. La evaluación del volumen de casos de nefrectomía radical con trombectomía no ha sido estudiado hasta la fecha. El tumor renal con extensión venosa, representa un escenario clínico único para la evaluación el impacto volumen-centro, al tratarse de una entidad clínica poco frecuente, con un tratamiento quirúrgico complejo, no exento de eventuales complicaciones intra- y postoperatorias.

### Objetivos

- I. Evaluar el efecto volumen-centro (número de casos-año por centro) en la morbilidad y la MPO de la cirugía del CCR con extensión venosa.
- II. Determinar los factores pronósticos de las CPO, así como de la MPO y global.



## Metodología

Estudio basado en los datos del Consorcio Internacional de Cáncer Renal con Extensión Venosa (nombre original: “Internacional Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCCVTC”). El consorcio fue creado en el año 2006, e incluye pacientes de Servicios de Urología de 23 Instituciones Internacionales, intervenidos de nefrectomía radical con trombectomía entre 1972 y 2014.

Estudio observacional retrospectivo multi-institucional, coordinado desde el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, dónde se aloja la base de datos central.

Muestra a estudio: 2552 pacientes incluidos en la base de datos hasta noviembre 2014, intervenidos de nefrectomía con trombectomía por cáncer renal. Se calculó el número de casos de CCR con extensión venosa intervenidos al año por institución. El volumen-centro, expresado como la mediana del número de procedimientos por año, se evaluó como variable categórica. Los centros se dividieron en tertiles, creando tres categorías de volumen-centro de alto, medio y bajo volumen ( $AV \geq 8$  cirugías/año,  $MV$  4-7 cirugías/año,  $BV \leq 3$  cirugías/año). Los grupos se establecieron antes del análisis de resultados con el fin de evitar la selección de puntos de corte que podrían influenciar las asociaciones entre el volumen-centro y resultado.

Estudio estadístico: Se analizaron las asociaciones entre el volumen-centro, las CPO (globales y graves: Clavien  $\geq 3$ ), MPO y la mortalidad global. Para el estudio de la asociación entre variables categóricas se utilizó el test  $\chi^2$ . La relación de las variables continuas fue analizada por el test t-Student y la comparación múltiple por medio del análisis de varianza ANOVA. Para el análisis de los factores predictivos que influían en los resultados perioperatorios, se realizó un análisis de regresión múltiple mediante el modelo de regresión logística. Se incluyeron aquellas variables que pudiesen ser determinadas antes o durante la intervención quirúrgica. Las curvas de SCE fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier aplicando el test de log-rank para la comparación de 2 o más grupos. Se consideró una significación estadística del 0,05 y las estimaciones con un intervalo de confianza del 95%. El análisis de datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS v15.0.

## Resultados

Análisis descriptivo: Un total de 2521 sujetos fueron analizados. La muestra global presentaba una media de edad de  $62,7 \pm 11,4$  años, siendo el 65% varones. La media del índice de comorbilidad de Charlson fue de  $4,8 \pm 3,2$ . El 83% de los sujetos tenían un estado ECOG  $\leq 1$  al diagnóstico. La forma de presentación de la enfermedad fue incidental en el 31% de los casos, frente a un 42% con sintomatología local y un 27% con sintomatología sistémica. La distribución del nivel anatómico del trombo fue nivel  $\geq III$  en el 35% de la cohorte. Se identificaron metástasis sincrónicas en el 34%, siendo el pulmón la localización más frecuente de la diseminación a distancia.

Características según el perfil volumen-centro: La categorización según el volumen-centro agrupó las instituciones en 6 centros de AV, 10 centros de MV y 7 centros de BV. No se calculó el volumen-cirujano ante la ausencia de información sobre los cirujanos en nueve instituciones. Los pacientes intervenidos en centros de MV presentaban un mayor IMC ( $p < 0,001$ ) y mayor índice de comorbilidad de Charlson ( $p < 0,001$ ) respecto a centros de AV y BV. La sintomatología local como forma de presentación fue más frecuente en los centros BV ( $p < 0,001$ ), siendo la sintomatología sistémica mayor en los centros de MV. Las características del tumor antes de la cirugía reflejaron que los centros de MV intervenían tumores con mayor cT y mayor

nivel del trombo ( $p=0,007$ ), siendo los centros de AV los que realizaban un mayor volumen de nefrectomía citorreductora con trombectomía ( $p<0,001$ ).

Resultados perioperatorios: La tasa de CPO globales fue de 57%, siendo un 12,5% complicaciones graves (Clavien  $\geq 3$ ). En el análisis comparativo según el volumen-centro se observaron diferencias tanto en las CPO globales, más frecuentes en BV, cómo en las CPO graves siendo significativamente menores en AV. La tasa de MPO fue del 5%, siendo significativamente menor en centros de AV (3%) en comparación con centros de MV (8%) y BV (7%),  $p<0,001$ .

Análisis de variables predictivas de CPO: Tanto en el análisis univariante como multivariante, fueron factores predictivos de CPO globales a 30 días el índice de comorbilidad de Charlson  $>4$ , volumen-centro y cT. Los factores predictivos de CPO graves fueron el volumen-centro y cT, con mayor riesgo de CPO en los centros de MV.

Análisis de variables predictivas de MPO: El análisis univariante demostró una relación entre la MPO y un índice de comorbilidad de Charlson  $>4$ , ECOG  $\geq 2$ , presencia de síntomas sistémicos, cT, cN, nivel del trombo, volumen-centro, duración de la intervención  $>4$  horas, maniobra de Pringle, BCP, transfusión perioperatoria y CPO graves. Una vez introducidas en el modelo multivariante sólo se identificaron el índice de comorbilidad de Charlson  $>4$  y un ECOG  $>1$  como variables predictivas de MPO. La evaluación del perfil del centro, a pesar de observarse una mayor incidencia de MPO, no demostró ser factor pronóstico independiente.

Supervivencia cáncer específica: La mediana de seguimiento de la cohorte global fue de 20,7 meses (RIQ 7,1-55,8). La SCE a 1, 5 y 10 años fue de 74,4%, 44,5%, y 30,5%, respectivamente. Se encontraron diferencias entre la SCE entre los grupos de volumen-centro (log-rank  $p=0,007$ ) con una estimación de SG a 5 años de 47,9%, 38,3% y 40,0% para los centros de AV, MV y BV, respectivamente, sin demostrarse una asociación independiente en el análisis multivariante ( $p=0,132$ ). Las variables con impacto en el pronóstico de la SCE fueron el índice de comorbilidad de Charlson  $>4$  ( $p=0,05$ ), nivel del trombo  $\geq III$  ( $p=0,05$ ), pT4 ( $p<0,001$ ), grado nuclear de Fuhrman IV ( $p=0,04$ ), subtipo histológico papilar ( $p=0,003$ ), invasión grasa ( $p=0,02$ ) y metástasis sincrónicas ( $p=0,003$ ). Ninguna variable quirúrgica se relacionó con la SG, siendo los factores con mayor peso en la predicción de SCE las características histopatológicas.

## Conclusiones

1. Los pacientes intervenidos en centros de medio volumen (4-7 procedimientos/año) tienen características clínicas y patológicas de peor pronóstico que el resto de centros.
2. El volumen-centro impacta en las CPO de la cirugía de CCR con trombo venoso.
3. El volumen-centro, el índice de comorbilidad de Charlson  $>4$  y el estadio clínico T demostraron ser factores predictores de CPO en la nefrectomía con trombectomía por CCR.
4. La MPO fue de 3%, 8% y 7% ( $p<0,001$ ) para centros de alto, medio y bajo volumen, respectivamente. A pesar de las diferencias observadas, el volumen-centro no presentó asociación estadística como factor predictor de MPO.
5. Los factores predictores de riesgo de MPO fueron un índice de Charlson  $>4$  y un ECOG  $>1$ . No se identificaron factores quirúrgicos como predictores de los resultados perioperatorios.



## 1. INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas se ha logrado un progreso considerable en el tratamiento de la patología oncológica gracias a la optimización en el diagnóstico precoz, el avance de los tratamientos con estrategias quirúrgicas y sistémicas innovadoras y tendentes al manejo individualizado de los pacientes. Debido a un aumento de incidencia en determinadas patologías oncológicas, el impulso en la investigación logra mejorar los resultados perioperatorios y de supervivencia en determinadas situaciones clínicas. El avance de las técnicas de imagen, las técnicas quirúrgicas y los cuidados perioperatorios protocolizados, permiten mejorar los resultados en algunas patologías, siendo necesaria la identificación de qué parámetros clínicos, quirúrgicos, histológicos o moleculares, impactan en los resultados globales de la enfermedad.

En el carcinoma de células renales (CCR) se pueden identificar distintas etapas según el estadio diagnóstico. El CCR tiene una evolución característica por su venotropismo y su presentación con extensión venosa es poco frecuente, descrita en el 4-10% de los CCR diagnosticados (1). La cirugía es compleja y no exenta de complicaciones, estando determinada por el nivel del trombo tumoral. Se trata de una entidad clínica poco frecuente donde la planificación quirúrgica y los cuidados perioperatorios podrían impactar en los resultados globales.

Durante la última década se ha producido un creciente interés en la evaluación del efecto volumen-centro (número de procedimientos/año) en las técnicas quirúrgicas complejas. La centralización de determinados procedimientos o en su defecto entidades clínicas bien definidas, podrían beneficiarse de una reducción en las complicaciones perioperatorias (CPO) con un consiguiente beneficio en los resultados quirúrgicos y la supervivencia global (SG). Dentro de la patología uro-oncológica existen estudios del impacto del volumen-centro en los resultados funcionales y perioperatorios de la prostatectomía radical (PR), cistectomía radical (CR), nefrectomía radical (NR) y nefrectomía parcial (NP). La evaluación del impacto del volumen de casos en los resultados de la NR con trombectomía no ha sido estudiado hasta la fecha. El tumor renal con extensión venosa, representa un escenario clínico único para la evaluación el impacto volumen de casos-resultado, al tratarse de una entidad clínica poco frecuente, con un tratamiento quirúrgico complejo, no exento de eventuales complicaciones intra- y postoperatorias.

### 1.1 Epidemiología

El cáncer renal representa el 3% de los tumores malignos en el adulto, siendo la tercera neoplasia genitourinaria en frecuencia. Es el séptimo cáncer más frecuente en el varón y el noveno en la mujer, con una relación 1,6:1, presentando un pico de incidencia entre los 60 y 70 años de edad (2). Con diferencias en su prevalencia en el mapa geográfico e interracial, la forma de presentación del mismo ha evolucionado debido al aumento de uso de pruebas de imagen con una tendencia hacia estadios más precoces en el momento del diagnóstico. Con una representación del 90%, el CCR es el más frecuente entre las neoplasias renales. A pesar de los avances en el diagnóstico alrededor de 20-30% de los pacientes todavía presentan metástasis al diagnóstico. La incidencia de CCR imponen una carga epidemiológica mundial considerable (3). El aumento general de la incidencia parece haber tocado techo y una disminución en incidencia y en la mortalidad se ha experimentado ya en algunos países.

### 1.1.1 Incidencia

#### Incidencia Mundial del CCR

Se estima que la incidencia a nivel mundial es de aproximadamente 209.000 nuevos casos al año (2). La incidencia varía geográficamente, existiendo un incremento anual del 2% con tendencia a la estabilización en los últimos años (2,4). Las tasas de incidencia predominan en áreas desarrolladas como Europa, EEUU y Australia, siendo menor su frecuencia en Japón, China o India (5). El aumento de la incidencia del CCR puede ser atribuible a una mayor prevalencia de factores de riesgo y el uso más frecuente de pruebas de imagen, explicando así las variaciones geográficas.

Un aumento en incidencia fue observado entre 1975 y 1998 en el registro Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) para EE.UU., con mismas tendencias observadas en Europa (6,7). En el mismo registro se analizaron diferencias interraciales demostrando que los pacientes de raza negra presentaron un incremento diferencial mayor en incidencia frente al mismo rango de edad y estadio tumoral en aquellos de raza blanca (4,5% vs 2,9%, respectivamente). En el mismo registro también se observó que los asiático-americanos tenían aproximadamente la mitad de riesgo de CCR que cualquier otra raza, lo cual resulta coherente con una menor incidencia en CCR observada en países asiáticos (8).

#### Incidencia de CCR en Europa

Los últimos datos actualizados de incidencia de cáncer renal en Europa estimaron 115,200 nuevos casos al año con 49,000 muertes por la enfermedad (4,9). La tasa estimada de incidencia ajustada por edad por cada 100.000 habitantes en Europa era de 17,2 en varones (n= 71.740) y 8,1 (n= 43.440) en mujeres en 2012, Tabla 1. Las tasas de incidencia varían dentro del propio continente con tasas más altas en países como República Checa, Lituania e Islandia, frente a las tasa más bajas en Bulgaria, Suiza, Chipre y Macedonia (5). Las diferencias geográficas en la incidencia estimada en Europa se resumen en la Figura 1. A pesar de una incidencia incremental mundial, Levi y cols. analizaron la incidencia de CCR entre 1980 y 2004 en Europa demostrando una tendencia a la estabilización en el número de casos anuales e incluso la disminución en incidencia en algunos países de Europa del norte y occidental, a excepción de Reino Unido, mientras la incidencia en Europa del Este ha aumentado (6).

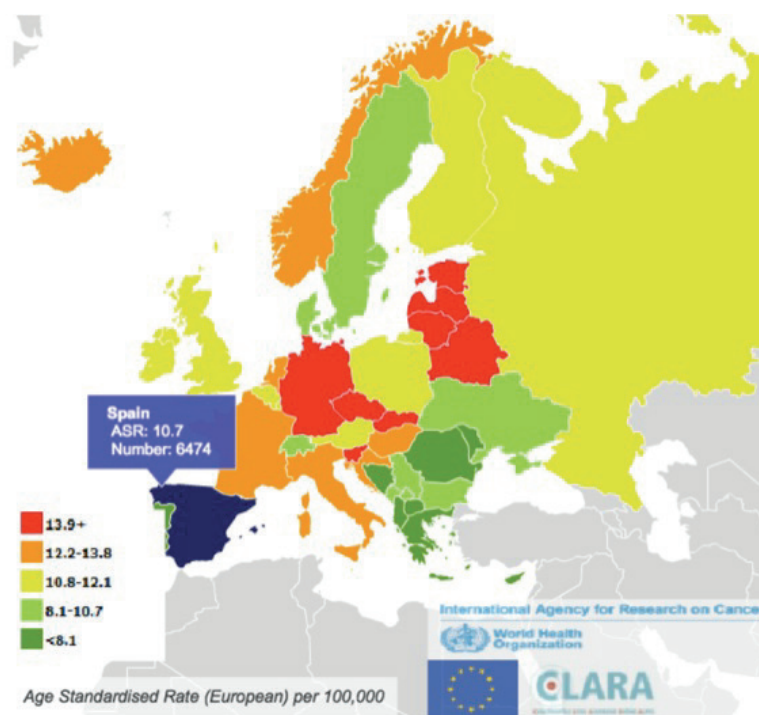


Figura 1. Distribución de la tasa de incidencia de CCR /100.000 habitantes en Europa

### 1.1.2 Mortalidad

El cáncer de riñón representó 102.000 muertes a nivel mundial, con una mortalidad más del doble para varones frente a mujeres. Las tasas globales de mortalidad fueron más altas en América del Norte, Australia/Nueva Zelanda y Europa. África y Asia reportaron la las tasas de mortalidad más bajas (10).

En 2012 en Europa el número estimado de muertes por cáncer de riñón era 49.000, alrededor de 2,2% de todas las muertes por cáncer (31.290 varones (tasa 7,2) y 17.660 mujeres (tasa 2,8), tabla 1. Las tasas de mortalidad para el CCR en los países Europeos han aumentado hasta finales de los 80's y principios de los 90's, teniendo desde entonces tasas de mortalidad estabílizadas o en disminución (6). En total las tasas de mortalidad se redujeron de 4,8 por 100.000 habitantes en 1990-1994 a 4,1 en 2000- 2004 en varones, y 2,1 a 1,8 por 100.000 habitantes en mujeres. Las tasas de mortalidad varían dentro de los distintos países europeos. Desde 1990 se observan en Francia, Alemania, Italia, Austria y los Países Bajos disminución en la mortalidad por CCR. La disminución fue generalmente mayor en los varones que en mujeres, sin embargo todavía en la actualidad algunos países europeos siguen presentando una tasa de mortalidad con tendencia al alza, cómo son Estonia, Irlanda y Grecia, entre otros, figura 2. Esta tendencia favorable de la mortalidad en Europa, podría en parte explicarse por las mejoras en el diagnóstico y el tratamiento, y por el aumento de la incidencia de las masas renales de pequeño tamaño, pero no justifican las diferencias geográficas en incidencia y mortalidad, considerando así los factores relacionados con el estilo de vida estrechamente ligados a la etiopatogenia del cáncer renal (11).

Tabla 1. Estimación de incidencia y mortalidad global de CCR en 2012

	Número de casos		Tasa Incidencia*		Número de muertes		Tasa de mortalidad**	
	V	M	V	M	V	M	V	M
Estados Unidos de América (1)	61,560		15,3		14,080		3,8	
	38,270	23,290			9,070	5,010		
Europa (3)	115,200		12,1		49,000		4,7	
	71,740	43,440	17,2	8,1	31,290	17,660	7,2	2,8
Norte de Europa	9,510	5,890	15,7	8,1	4,070	2,560	6,3	3,0
Europa del Este	23,800	16,550	17,0	8,2	11,700	6,850	8,4	3,0
Europa occidental	23,040	13,390	18,9	9,1	9,640	5,280	7,1	2,8
Sur de Europa	15,390	7,620	15,8	6,3	5,900	2,980	5,5	2,0
República Checa	2,120	1,200	34,9	15,0	670	430	10,9	4,7
España	4,350	2,130	15,7	6,4	153	76	5,0	1,9
Macedonia	60	50	5,3	4,4	10	<5	3,0	1,9

\*Tasa de incidencia ajustada por edad de población/100.000 habitantes, \*\*Tasa de mortalidad ajustada por edad de población/100.000 habitantes  
EEUU: Estados Unidos de América; V: Varón; M: Mujer



En los EE.UU., las tasas de mortalidad por CCR aumentaron de 1,5 por 100.000 habitantes en 1983 a 6,5 por 100.000 habitantes en 2002 (12). La tendencia temporal se asimila a la Europea en la última década con una estabilización y posterior descenso en la mortalidad desde 2006 (13). Las tasas de supervivencia relativa a 5 años han mejorado con el tiempo para los pacientes con CCR de 56,4% (1983-1987) a 68,9% (1998-2002), figura 3 (7,14). En el análisis de la base de datos SEER, se confirma el incremento en las tasas de supervivencia a 5 años para CCR, con un incremento en supervivencia tanto para la enfermedad localizada como para la enfermedad avanzada, de 88,4% (1992-1995) al 91,8% (2004-2010) y de 7,3% (1992-1995) a 12,3% (2004-2010), respectivamente.

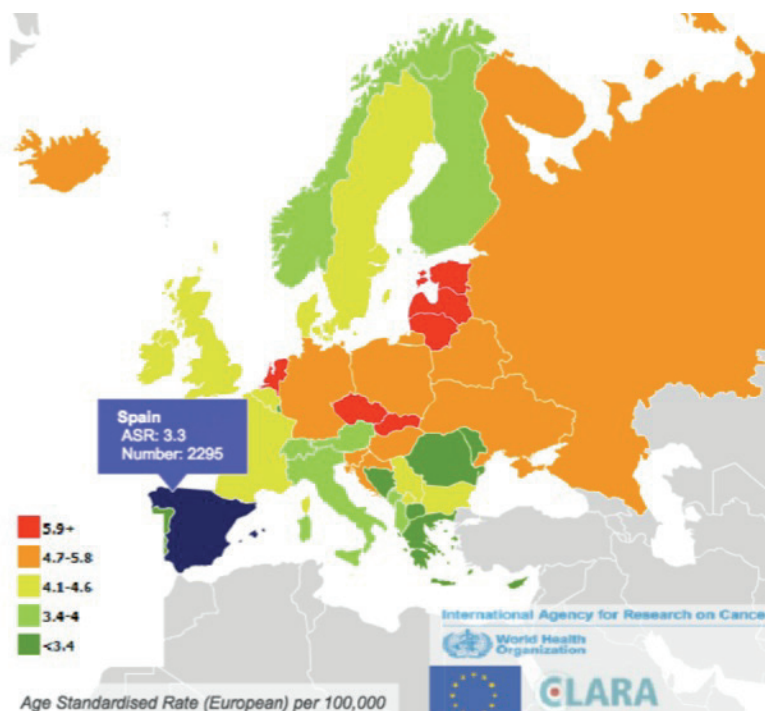


Figura 2. Distribución de la tasa de mortalidad por CCR /100.000 habitantes en Europa

### 1.1.3 Migración temporal de estadios

En las últimas décadas el diagnóstico de cáncer renal se ha visto afectado a expensas de un aumento en el diagnóstico de las masas renales de pequeño tamaño, persistiendo un tercio de los casos avanzados al diagnóstico. Paralelamente, al tratarse de una enfermedad con tratamiento prioritariamente quirúrgico, las tasas de cirugía renal se han incrementado de manera considerable (15). Descrito previamente, la incidencia de CCR es cada vez mayor, debido en parte a un aumento en el uso de pruebas de imagen. Diferentes estudios avalan que los tumores renales se diagnostican en etapas más precoces, con un menor tamaño y se asocian a una mejor supervivencia cáncer específica (SCE). Hock y cols. analizaron datos del registro SEER en CCR, donde no encontraron diferencias significativas en la forma de presentación de CCR diagnosticados entre 1973 y 1985 frente a 1986 y 1998 (16). La ausencia de disminución en la presentación de la enfermedad a distancia, a pesar del aumento de

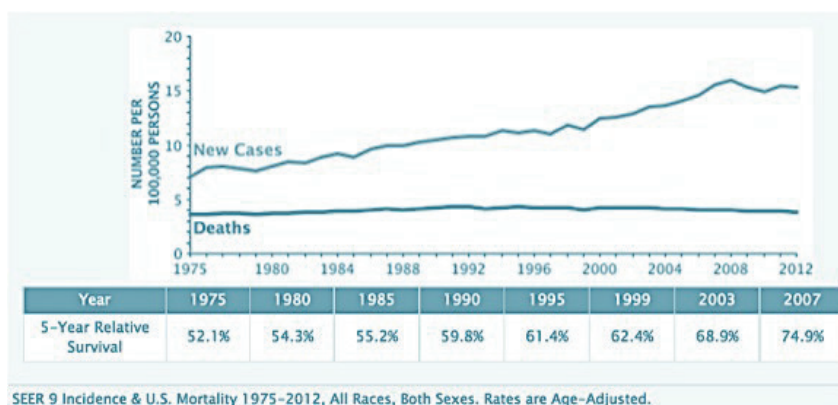


Figura 3. Tendencia temporal de incidencia y supervivencia de CCR en EE.UU.



la detección de cáncer renal localizado, indica que otros factores también pueden estar contribuyendo a la creciente incidencia de cáncer renal. Sin embargo, el resultado negativo de Hock y cols. con respecto a la migración de estadios pudo haber sido resultado de cómo los autores definieron los grupos en su análisis, enfermedad localizada, enfermedad localmente avanzada y enfermedad a distancia. De hecho, Hollingsworth y cols. más recientemente, analizaron de nuevo datos de SEER y señalaron que el mayor incremento en incidencia parece ser a expensas de

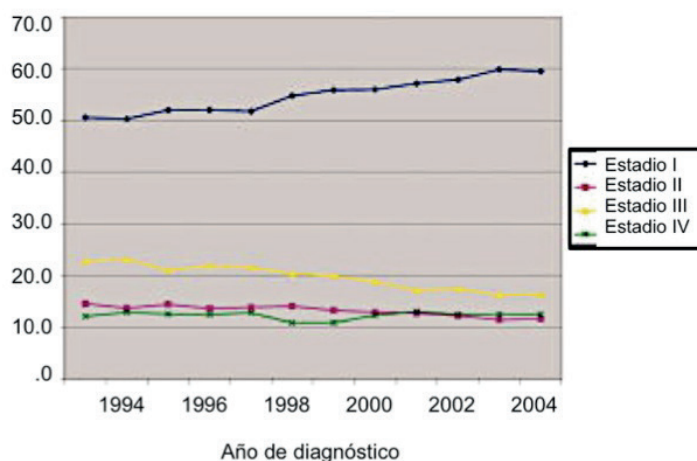


Figura 4. Migración temporal de estadios en CCR. Datos de la NCDB 1993-2004.

estadios más bajos (17). El patrón de migración de estadios es evidente a partir del análisis de Kane y cols. con datos de la National Cancer Database (NCDB). El estadio I se incrementó aproximadamente de un 43,0% a un 57,1% entre 1993 y 2004, y la proporción del CCR diagnosticados en estadio IV se redujo de 27,4% a 18,7%. Hubo una disminución concomitante en la proporción del resto de estadios en el mismo intervalo de tiempo, Figura 4. La media del tamaño tumoral en aquellos con estadio I al diagnóstico también se redujo de 4,1cm (IC 95%, 4,0-4,1) en 1993 a 3,6 cm (IC 95%, 3.6 a 3.7) en el año 2004.

Dentro de las series publicadas, es importante considerar los sesgos de las mismas. La mayoría incluyen información de pacientes intervenidos con estadios patológicos frente a aquellos con enfermedad avanzada con estadios clínicos. La información difiere en la comparación de las cohortes teniendo un sesgo de selección en aquellos tratados frente a aquellos observados. Se ha de considerar también que las series que evalúan la tendencia temporal del cáncer renal informan de incidencia y SCE en CCR sin diferenciar los tipos histológicos que difieren en pronóstico (74% de la NCDB tenían histología no especificada). A pesar de un aumento en la incidencia de masas renales de pequeño tamaño, una mayor proporción de neoplasias benignas es diagnosticado en este subgrupo, frente a patrones histológicos con peor pronóstico en estadios avanzados lo cual justificaría la estabilización de la mortalidad por CCR a pesar de un aumento de incidencia en estadios precoces.

## 1.2 Etiopatogenia

El CCR puede presentarse de forma esporádica o de forma hereditaria. Con una presentación tan sólo del 5% como síndrome hereditario, la mayoría de casos son esporádicos sin haber sido determinadas las causas exactas (18). Existen factores etiológicos considerados de riesgo para el desarrollo del mismo. La importancia de dichos factores en el desarrollo de CCR ha de tenerse en cuenta en la educación de la población, al tratarse de factores modificables en el estilo de vida.

### **1.2.1 Factores de riesgo**

#### **1.2.1.a Tabaquismo**

La evidencia epidemiológica sugiere que el tabaquismo es el factor de riesgo mejor establecido para el CCR. La relación del hábito tabáquico y el desarrollo de CCR ha sido evaluado en numerosos estudios epidemiológicos con una relación relativa de riesgo de 1,4 a 2,5 frente a los controles (19–21). Los estudios que apoyan la relación causal revelan una correlación dosis-respuesta siendo la dosis acumulativa, así como se produce una disminución del riesgo en el caso del abandono del tabaco (22). Las mayores estimaciones del riesgo derivan de estudios de casos y controles y estudios de cohortes. Hunt y cols. resumen en el mayor metaanálisis hasta la fecha con 8.032 casos y 13.800 controles incluidos, estimaciones de cohortes que se basan en una población de 1.457.754 habitantes con 1326 casos de CCR. El riesgo relativo (RR) para CCR en fumadores frente a no fumadores fue 1,38 (IC 95%: 1,27-1,50). La relación dosis-respuesta se demostró con RR para fumadores de 1-9 cigarrillos/día, 10-20 cigarrillos/día y >20 cigarrillos/día de 1,60 (IC 95%: 1,21-2,12), 1,83 (IC 95%: 1,30 -2,57) y 2,03 (IC 95%: 1,51-2,74), respectivamente (19). Las ventajas de dejar de fumar fueron confirmadas por una reducción del riesgo para aquellos que habían dejado de fumar durante hacía más de 10 años, en comparación con los que lo habían dejado hacía 1-10 años.

No sólo se ha demostrado la relación causal, si no que tras el diagnóstico del CCR la persistencia del hábito tabáquico influye en la SCE con aumento de mortalidad en los pacientes fumadores (19,23). En un metaanálisis que incluyó 14 estudios con un total de 343.993 pacientes intervenidos de nefrectomía por CCR se demostró una asociación entre el tabaquismo y la mortalidad global (hazard ratio (HR) 1,30; IC 95%: 1,07-1,58), persistiendo dicha relación también en la mortalidad cáncer específica (MCE) (HR 1,50; IC 95%: 1,10-2,05).

#### **1.2.1.b Hipertensión arterial**

La hipertensión se ha asociado con el riesgo de CCR en varios estudios de cohortes prospectivos con un RR 1,4-2,2 (24–27). Describen que la elevación de la tensión arterial aumenta el riesgo de desarrollar un CCR con una relación dosis-respuesta observada en dos de dichos estudios. Diversos estudios evaluaron la implicación de la medicación anti-hipertensiva, entre ellos los diuréticos, sobre el riesgo de CCR. Por lo general con resultados contradictorios en distintas publicaciones, no se ha logrado evaluar la contribución independiente de la hipertensión arterial y los fármacos anti-hipertensivos por separado (28). Los datos indican que la elevación de la presión arterial, más que el uso de medicación, es el factor causal que aumenta riesgo de CCR (29). Dos estudios de cohortes sugieren que un mejor control de la presión arterial puede reducir el riesgo (24,27), mientras que el uso de medicamentos anti-hipertensivos incluyendo diuréticos no es probablemente un factor de riesgo causal. La asociación observada entre el uso de diuréticos y otros fármacos antihipertensivos puede ser debido a su implicación como factor de confusión.

La fisiopatología de la tensión arterial en el desarrollo del CCR es desconocido, aunque en la patogenia de la enfermedad existen casos con producción de renina por las células tumorales (30). El eje renina-angiotensina-aldosterona es fundamental en el control de la tensión arterial, y una mayor producción de renina conlleva el desarrollo de hipertensión como síndrome paraneoplásico del CCR (31).

Si bien, no sólo como factor causal o producto de la enfermedad, estudios de supervivencia también señalan a la elevación de la tensión arterial como factor pronóstico, demostrando que el riesgo de muerte por CCR aumenta de manera dosis-respuesta con el aumento y control de la tensión arterial (>160mmHg frente a <120mmHg) con un RR 1,87 (IC 95%: 1,38-2,53) durante el seguimiento de la enfermedad (32).

#### 1.2.1.c Obesidad

El exceso de peso se ha establecido como un factor de riesgo para el CCR en varios estudios de casos y controles y de cohortes. La mayoría de los estudios investigaron el índice de masa corporal (IMC), siendo la obesidad central medida por el índice cintura-cadera menos estudiada en el desarrollo del CCR. Un metaanálisis que evaluó la relación de obesidad y sobrepeso en el desarrollo de cáncer, incluyó estudios prospectivos que evidenciaron una asociación entre el IMC y el riesgo de CCR. La estimación relativa del riesgo de CCR (por cada 5 kg/m<sup>2</sup> de aumento en el IMC) fue de 1,24 en varones y 1,34 en mujeres (33). Los resultados sugieren una mayor asociación en mujeres, pero dicha diferencia no ha sido demostrada en el estudio de cohortes noruego (34). En general, la evidencia sobre las diferencias específicas en sexo y la asociación entre el IMC y el riesgo de CCR no son concluyentes (35). Los estudios que investigan la distribución de la grasa corporal sugieren un aumento del riesgo de CCR con el aumento del índice cintura-cadera (36), pero la evidencia es demasiado limitada para concluir que la obesidad central es un factor de riesgo de CCR, independientemente del IMC.

Los estudios epidemiológicos que evalúan la prevalencia de la obesidad mundialmente, alarman de un aumento de incidencia de la misma con mayor incremento en países subdesarrollados frente a la estabilización de obesidad en países como EE.UU. y Europa Occidental (37). La distribución de la obesidad y su relación causal con el CCR podría explicar en parte la tendencia temporal y geográfica de la incidencia del cáncer renal en la actualidad.

### 1.2.2 Factores genéticos y síndromes familiares

Aún siendo la mayoría de casos de CCR esporádicos, se estima que aproximadamente un 5% son hereditarios. El mejor conocimiento de la carcinogénesis renal proviene del estudio de los síndromes heredo-familiares, como el Síndrome von Hippel-Lindau. Su investigación ha aportado información determinante sobre los mecanismos moleculares del cáncer renal (38,39). Además, el mayor conocimiento de estos mecanismos ha servido como escenario de estudio para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a rutas moleculares específicas como la del factor inducible por hipoxia (HIF).

Las formas hereditarias de CCR suelen diferenciarse de las esporádicas por manifestarse con una localización bilateral, multifocal y de presentación temprana (3ª década de la vida). Es común el antecedente familiar, al tratarse de enfermedades con herencia autosómica dominante, por lo que el estudio genético y de imagen en familiares de primer grado es aconsejado. Se tratan de síndromes donde el desarrollo de CCR es común pero difieren en las manifestaciones extrarrenales, la histología del CCR y el genotipo. En la tabla 2 se resumen las características de los CCR familiares.

Tabla 2. Síndromes Heredo-familiares de Cáncer Renal.

Síndrome	Gen	Subtipo Histológico	Manifestaciones Extrarrenales
von Hippel-Lindau	genVHL (cromosoma 3p25-26)	CCR células claras	Hemangioblastomas de SNC y retina, Feocromocitoma, Quistes pancreáticos
Síndrome hereditario papilar tipo I	proto-oncogen c-met (cromosoma 7q31-34)	CCR papilar tipo I	Limitado al riñón, múltiples/bilaterales
Leiomiomatosis familiar	Fumarato Hidratasa (cromosoma 1q42-43)	CCR papilar tipo II	Leiomiomas cutáneos, Leiomiomas uterinos
Síndrome Birt-Hogg-Dube	gen BHD1 (cromosoma 17p11.2)	CCR cromóforo Oncocitomas	Fibromas cutáneos, Quistes pulmonares, neumotórax, *carcinoma urotelial

### 1.2.2.a Enfermedad de von Hippel-Lindau

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) es una entidad con expresividad variable, que predispone al desarrollo de varias neoplasias durante la infancia y la edad adulta con una frecuencia de 1/36.000 recién nacidos vivos. De penetrancia incompleta, la transmisión es autosómica dominante. Las mutaciones se presentan en el gen VHL (3p25-26) y se identifican en el 100% de los casos. El gen VHL es un gen supresor que participa en el complejo de ubiquitina-ligasa que contiene Elonginas B y C, Cul-2, figura 5. El HIF- $\alpha$ , está bajo el control de este complejo ubiquitina-ligasa (40,41). La mutación o inactivación del gen VHL produce una expresión no controlada del HIF- $\alpha$  con su posterior acumulación intracelular (42). El aumento de concentración de HIF- $\alpha$  sobreexpresa entre otros al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento tumoral (TGF- $\alpha$ ) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). La sobreexpresión de dichos factores estimulará así la angiogénesis y el desarrollo del CCR tipo células claras.

El 25-45% desarrollan CCR de subtipo células claras, siendo la causa de muerte más frecuente en estos pacientes. Los hemangioblastomas retinianos son la manifestación más precoz de la enfermedad, y suelen aparecer en la 2ª década de la vida en el 60% de los casos. Los hemangioblastomas del sistema nervioso central (SNC), cerebelo y médula, aparecen en el 70% de los pacientes en torno a los 30 años de edad. Determinado por la mutación que presentan, aquellos con mutación tipo 1 no desarrollarán feocromocitomas.

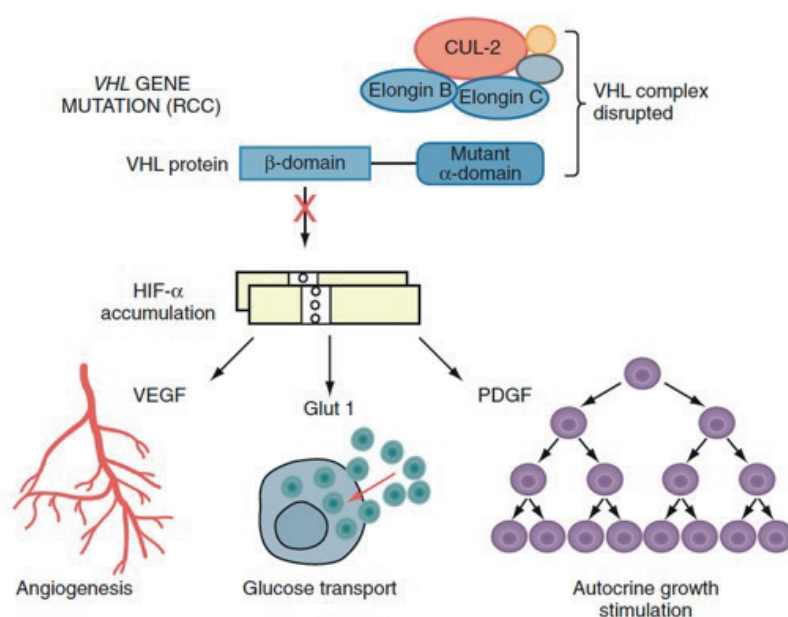


Figura 5. Mutación gen VHL. Relación con el complejo ubiquitina-ligasa, acumulación del HIF- $\alpha$ .

En los que presentan la mutación del gen VHL tipo 2 los feocromocitomas pueden identificarse hasta en el 10-20% de los casos (tipo 2a bajo riesgo de CCR frente a la mutación tipo 2b con alto riesgo de desarrollar CCR). Los quistes renales múltiples son alteraciones frecuentes, al igual que los quistes pancreáticos. Los cistoadenomas papilares del epidídimo y del ligamento ancho afectan al 25% de los varones y al 10% de las mujeres, respectivamente. En el oído interno, el tumor del saco endolinfático aparece en el 15% de los pacientes.

#### 1.2.2.b Síndrome hereditario papilar tipo I

El síndrome hereditario papilar tipo I también denominado carcinoma renal papilar hereditario, es una entidad rara con una frecuencia desconocida (40). De penetrancia incompleta, su origen es una mutación en el proto-oncogen c-met (7q31-34). Su expresión fenotípica se limita al riñón con desarrollo de tumores renales con una forma de presentación multifocal y/o bilateral con subtipo histológico carcinoma renal papilar (CCRp) tipo 1, que se desarrollará en el 50% de los pacientes. La detección de mutaciones en pacientes con CCRp tipo 1 aparentemente esporádicos, es excepcional, por lo que el estudio genético debería ofrecerse a pacientes con CCRp de tipo 1 y antecedentes familiares de la enfermedad.

#### 1.2.2.c Leiomiomatosis familiar (HLRCC)

La Leiomiomatosis familiar (LHCCR) es una entidad que predispone al desarrollo de tres tipos de tumores con gran variabilidad clínica. El origen de la LHCCR es la inactivación del gen de la fumarato hidratasa (FH) (1q42-43), que se comporta como gen supresor, integrado en el ciclo de Krebs, la cual convierte fumarato a malato. La acumulación del fumarato inhibe la enzima que hidroliza el HIF- $\alpha$ , contribuyendo a la acumulación de HIF- $\alpha$  (39,43). De herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta, la tasa de detección de mutaciones en FH es elevada (80-100%) en familias con LHCCR.

Estos pacientes desarrollan leiomiomas cutáneos (distribuidos por tronco, extremidades, cabeza o cuello), leiomiomas uterinos (raramente leiomiomas, generalmente múltiples y de gran tamaño) y CCRp tipo 2. El CCRp tipo 2 en estos pacientes presenta un comportamiento clínico agresivo y de mal pronóstico, presentándose en el 15-40% de los pacientes, en torno a la 4ª década de la vida. Generalmente se manifiestan como lesión unilateral única, aunque se han descrito formas multifocales y bilaterales (44).

#### 1.2.2.d Síndrome Birt-Hogg-Dube

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una enfermedad caracterizada por lesiones cutáneas, pulmonares y CCR (45). La mutación en el gen BDH1 (17p11.2), se identifica en el 89% de los pacientes. Se trata de un gen supresor y su herencia es autosómica dominante. El desarrollo de CCR en éste síndrome tiene una penetrancia incompleta con una frecuencia de neoplasias renales en el 20-30% de los casos, presentándose de forma multifocal y bilateral (46).

Las lesiones cutáneas aparecen en cara, cuello y región superior del tronco, en la 2ª década de la vida. Consisten en fibrofoliculomas (diagnóstico histológico), tricodiscomas (similares a los angiofibromas) y acrocordones. El diagnóstico del síndrome se realiza tras la



identificación de 5 o más lesiones cutáneas. Los quistes pulmonares se identifican en el 80% de los pacientes. El riesgo de neumotórax espontáneo es del 24-32% a lo largo de la vida. El subtipo histológico y la frecuencia de los distintos tipos de CCR en los pacientes con síndrome de Birt-Hogg-Dubé es variable. La edad media de aparición de CCR en éstos pacientes son los 48 años siendo el CCR tipo cromóforo y el oncocitoma las neoplasias renales más frecuentes en estos pacientes.

Los CCR de ratones knock-out para *BDH1* muestran activación de la ruta mTOR. El uso de fármacos inhibidores de mTOR podrían tener implicaciones terapéuticas en estos pacientes (47).

#### 1.2.2.e Esclerosis tuberosa

La Esclerosis Tuberosa (ET) es un trastorno caracterizado por la presencia de hamartomas en múltiples órganos (piel, SNC, riñón, corazón, retina y pulmón). De herencia autosómica dominante, la mayoría de casos son de novo. Su origen está causado por mutaciones en los genes *TSC1* (9q34) y *TSC2* (16p13.3) (48).

En casi el 100% de los casos se presentan manifestaciones del SNC que incluyen epilepsia, trastornos de aprendizaje, retraso cognitivo, trastornos de conducta y autismo. Las lesiones cutáneas son frecuentes presentando angiofibromas faciales y máculas hipocrómicas. Entre el 50-80% de los pacientes desarrollan lesiones renales. La lesión renal más frecuente son los angiomiolipomas, seguidos de quistes simples, oncocitomas y CCR. Tan sólo un 1-4% desarrollarán CCR, el cual se presenta en una edad temprana, siendo el subtipo células claras la forma más frecuente (48). Existe riesgo de desarrollar otros tumores como son el cordoma, el ependimoma, el astrocitoma, o el rhabdomioma miocárdico.

#### 1.2.3 Otros factores

Existen otros factores relacionados con la etiopatogenia del CCR con resultados contradictorios entre los estudios publicados. Se ha identificado como factor de protección, el consumo moderado de alcohol con mayor protección en mujeres (49). Otros factores de riesgo modificables, como la exposición ocupacional, la ingesta de determinados fármacos, la dieta y la diabetes, presentan asociaciones débiles con el CCR y los resultados de los distintos estudios observacionales resultan controvertidos.

##### 1.2.3.a Enfermedad quística renal adquirida

La enfermedad quística renal adquirida se presenta en pacientes con insuficiencia renal (IR) terminal a menudo sometidos a hemodiálisis de manera crónica (50). Desarrollan de forma secundaria múltiples quistes renales hiperplásicos bilaterales y en ocasiones adenomas renales. El 30% de estos pacientes desarrollarán CCR (51). Bretan y cols. desarrollaron la teoría que los quistes hiperplásicos y adenomas presentes en esta enfermedad podían evolucionar hacia CCR, sin embargo ningún otro estudio avala dicha hipótesis (52). De manera característica la presentación de CCR es temprana en pacientes en hemodiálisis con enfermedad quística adquirida, frente a la edad de presentación de la población general. La incidencia es más frecuente

en el varón con una proporción varón/mujer de 7:1. Algunos investigadores han descrito que los quistes involucionan después del trasplante renal. Sin embargo, el riesgo de CCR tras el trasplante puede no disminuir existiendo la presencia de CCR en riñones nativos de pacientes trasplantados (51).

#### 1.2.3.b Diabetes mellitus

Existe evidencia de la relación entre Diabetes mellitus (DM) y su relación causal con el cáncer. En el caso del cáncer renal, la evidencia hasta la fecha es controvertida. Existen estudios de cohortes que señalan un aumento de RR de CCR de 1,3 y 1,7 en varones y mujeres con DM, respectivamente (53,54). Sin embargo dichos resultados no han sido avalados por otros estudios publicados (55,56). Un estudio epidemiológico reciente no encontró asociación significativas entre DM y CCR, concluyendo que el sobrepeso y la obesidad están débilmente asociados con CCR siendo la DM un factor de confusión sin ser la DM un factor causal independiente (57).

#### 1.2.3.c Infecciones del tracto urinario

Los estudios de cohortes que evalúan el antecedente de infecciones recurrentes del tracto urinario y el desarrollo de CCR son limitadas. Chow y cols. investigaron la incidencia y el riesgo de infección urinaria en una cohorte Sueca de 61.144 pacientes con antecedentes de litiasis urinaria 1965 y 1983 (58). Con un seguimiento de 25 años no se observó un aumento de incidencia en aquellos con historia de ITU. Resultados contradictorios no demuestran la asociación causal de la ITU con el CCR (59).

#### 1.2.3.d Dieta

El cambio de incidencia del CCR y las diferencias geográficas en los últimos años, sugieren que el estilo de vida, incluyendo la dieta y la exposición a tóxicos, juegan un papel en el desarrollo de CCR.

- **Proteínas y grasas:** Un alto consumo de proteínas podría aumentar el riesgo de CCR debido al efecto nocivo de los residuos nitrogenados. Los estudios prospectivos que evalúan las dietas con alto contenido proteico no presentaron asociación con el CCR. Un metaanálisis de 13 estudios de cohortes en los EE.UU., Canadá y Europa no observó ninguna asociación entre la proteína total, la proteína animal o la proteína vegetal y el riesgo de CCR (60). Los resultados de los estudios de casos y controles sobre el consumo de grasas (vegetales, productos lácteos, saturadas, monoinsaturadas, poliinsaturadas) y el riesgo de CCR son inconsistentes, sin demostrar una asociación entre ambos (60).

- **Vitaminas:** Los estudios prospectivos de uso de preparados multivitamínicos y el riesgo de CCR no han encontrado ninguna asociación (61).

- **Frutas y verduras:** Existen estudios prospectivos que demuestran una relación causal de las frutas y verduras como factor protector del CCR, no siendo avalados por los dos grandes estudios Europeo y Norteamericano que evaluaron dicho factor (62-64).

- Alcohol: Los estudios sobre el consumo de alcohol muestran una asociación inversa del consumo moderado frente al CCR, siendo dicha asociación protectora mayor en mujeres (49,65).

#### 1.2.3.e Exposición ocupacional y medio ambiente

Varios estudios presentan resultados que sugieren un aumento del riesgo de cáncer renal relacionados con la exposición a determinados agentes. Un estudio internacional de casos y controles encontró asociaciones significativas similares al estudio multicéntrico alemán con la exposición ocupacional al cadmio (RR 2,0), hierro y acero (RR 1,6) y asbestos (RR 1,4), así como otros productos derivados del petróleo (RR 1,6) (66,67).

El tricloroetileno, un disolvente utilizado como desengrasante de vapor para la limpieza de piezas de metal, se relacionó con el CCR en estudios de carcinogénesis en animales. Sin embargo, los estudios en humanos no han logrado demostrar la asociación de tricloroetileno y CCR (68).

### 1.3. Anatomía Patológica

#### 1.3.1 Clasificación Histológica

Las neoplasias renales primarias incluyen un grupo heterogéneo de tumores con una evolución de su clasificación en las últimas décadas. La caracterización microscópica de los tumores renales proviene de finales del siglo XIX con la teoría de su origen adrenal, utilizando el término Hipernefroma, haciendo referencia a su origen suprarrenal. Dicha teoría fue descartada en 1960 tras el estudio estructural de Oberling donde se demostró el origen tubular del CCR (69). A partir de ese momento las clasificaciones internacionales unificaron todos los tipos histológicos bajo la denominación común de adenocarcinoma renal.

Las clasificaciones han ido evolucionando con el creciente estudio y conocimiento de la morfología y las características moleculares/genéticas del CCR. Uno de los principales avances fue tras la descripción del CCR cromóforo con morfología diferencial del tipo células claras y un probable origen en la nefrona distal (70). A partir de dicha descripción se inició el estudio para determinar los diferentes orígenes (figura 6) de los distintos subtipos histológicos no descritos en la clasificación inicial de Mainz (71). Fue sólo tras los estudios cromosómicos de Kovacs y cols., que evidenciaron una correlación de las distintas alteraciones citogenéticas con los subtipos histológicos, cuando se redefinió la clasificación de Heidelberg (72).

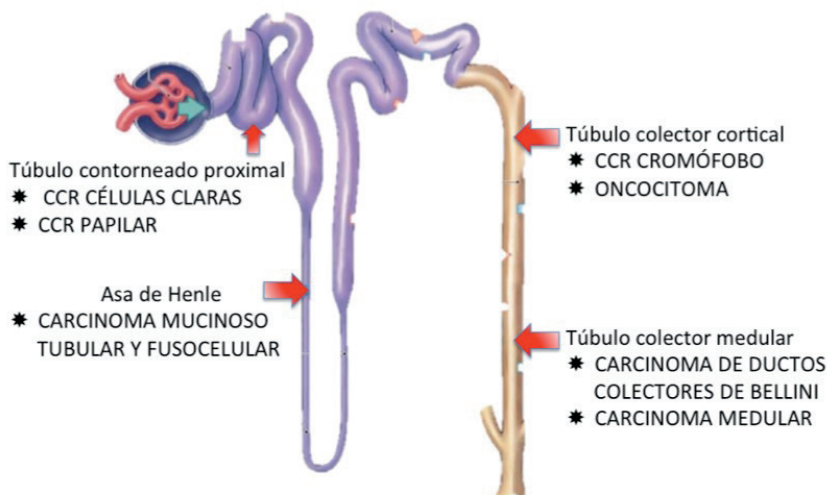


Figura 6. Origen topográfico de los subtipos de carcinoma renal.



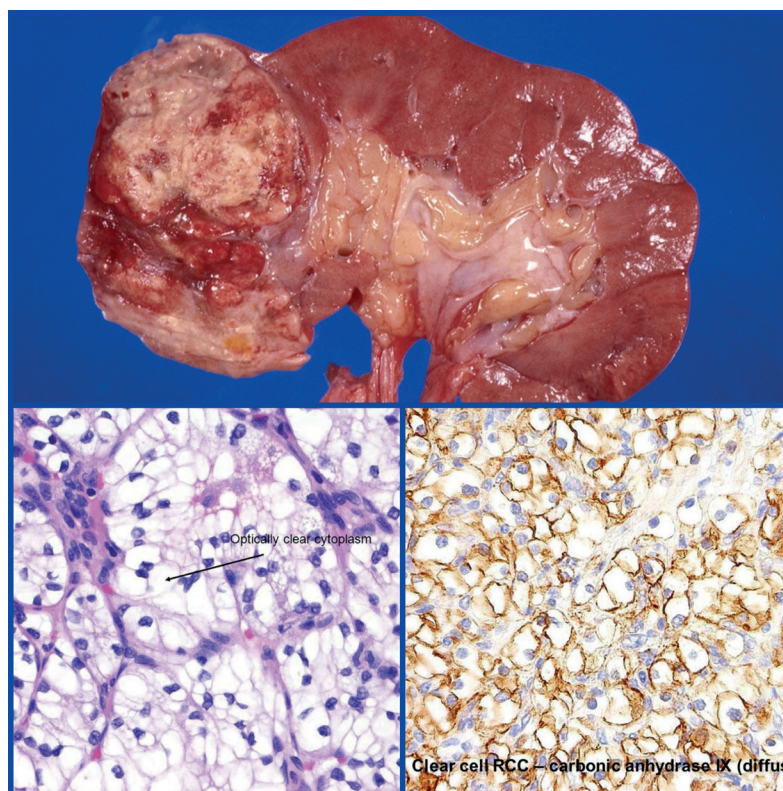
En la actualidad, la última clasificación de los tumores renales es la descrita por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2004 (73). Con la introducción de las nuevas terapias diana y el estudio del CCR de origen familiar, el conocimiento citogenético del cáncer renal ha permitido la incorporación de algunas vías moleculares en la última clasificación del CCR. La clasificación de la OMS 2004, combina las características morfológicas y genéticas, con algunas variaciones en inmunofenotipo con evidencia en implicaciones clínicas (74,75). Dicha clasificación, resumida en la tabla 3, hace distinción en el pronóstico de los diferentes subtipos.

*Tabla 3. Clasificación de carcinoma de células renales - OMS 2004 (72)*

Carcinoma renal de células claras (convencional)
Carcinoma de células claras multilocular
Carcinoma papilar
Carcinoma cromóforo
Carcinoma de conductos colectores de Bellini
Carcinoma medular renal
Carcinoma con translocación Xp11
Carcinoma asociado con neuroblastoma
Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes
Carcinoma de células renales inclasificable
Adenoma papilar
Oncocitoma

### *1.3.2 Carcinoma renal de células claras*

El carcinoma renal de células claras (CCRc) es la neoplasia renal parenquimato-sa más frecuente en el adulto, presentándose generalmente cómo casos esporádicos. Las formas esporádicas se presen-tan en la sexta década de la vida y es tres veces más fre-cuente en varones. Tan sólo el 4% de los CCRc son mutlifoca-les, siendo un 3% bilatera-les. Originado en células del túbulo contorneado proximal, éste tipo de tumor está bien de-limitado por una pseudocápsu-la de tejido fibroso, como con-secuencia de la compresión de los tejidos circundantes. De-bido a una alta concentración en lípidos y en glucógeno en el citoplasma, presenta una su-perficie amarillenta, que tras el



*Figura 7. Carcinoma renal de células claras, A. Pseudocápsula en la imagen macroscópica, B. Tinción hematoxilina eosina, C. Tinción inmunohistoquímica para la anhidrasa carbónica IX.*

procesamiento histológico da lugar a una célula clara, figura 7AB. Las áreas hemorrágicas son frecuentes debido a un gran estroma vascular, y en ocasiones presentan cicatrices pudiendo observarse calcificaciones. La presencia de necrosis se asocia a una mayor agresividad clínica. En ocasiones la imagen macroscópica del tumor adopta una apariencia quística secundaria a pseudoquistes.

Como sugiere su nombre, esta neoplasia está formada por células de citoplasma claro, siendo infrecuente un alto contenido mitocondrial pudiendo adquirir una apariencia granular y eosinofílica. Los núcleos son redondeados y sus características dependen de su grado de diferenciación (76). Las formas de disposición más frecuentes es formando un patrón sólido, siendo más infrecuente el patrón tubular. En el 5% de los casos existe un predominio fusocelular (sarcomatoide).

Desde el punto de vista de la inmunohistoquímica, el CCRc expresa más frecuentemente citoqueratinas (CK) de bajo peso molecular (CAM 5.2 alrededor del 60%) que CK de alto peso molecular (CK14 en 4%) (77). La vimentina es expresada en 83% y el CD10 en 94%. El Antígeno de membrana epitelial (EMA) (MUC-1) se expresa en el 85% y la anhidrasa carbónica IX (CAIX) en el 96%, figura 7C (78). Sólo un 5% de E-cadherina se expresa en el CCRc, y la  $\alpha$ -metilacil-CoA racemasa (AMACR) es prácticamente negativa (79,80).

La característica citogenética más frecuente, presente en el 76%, es la delección 3p (LOH 3p). En el brazo corto del cromosoma 3 se han identificado 3 genes involucrados en el CCR. El gen VHL (3p25-26), se expresa en el 35-50% de los CCRc esporádicos siendo el mismo que se expresa en la enfermedad VHL. La LOH 3p interfiere con la vía de la hipoxia celular, activando al VEGF y al PDGF, los cuales juegan un papel esencial en la angiogénesis, el transporte de la glucosa, el control de pH, la proliferación y migración celular, y la apoptosis. Por lo tanto, un enfoque terapéutico dirigido al control de dichos factores representa en la actualidad una diana terapéutica de las nuevas terapias (81).

### 1.3.3 Carcinoma de células claras multilocular

Entre los carcinomas de células claras hay casos con una amplia transformación quística, así como los casos con apariencia quística completa que carecen de un componente sólido tumoral. Este subtipo ha sido denominado carcinoma de células claras multilocular. Se trata de una neoplasia renal infrecuente que macroscópicamente puede ser similar a la de un quiste multilocular (nefroma quístico). Los quistes están separados por septos finos y revestidos por una sola capa de células claras similares a las de CCRc, figura 8. Los septos de espesor variable, presentan agregados celulares que se diferencian por la inmunohistoquímica de los macrófagos espumosos en base a la expresión de CK. Con bajo potencial de malignidad, los estudios publicados hasta la fecha informan de SCE del 100% a 5 años, demostrando un buen pronóstico de este subtipo de CCR (82,83).

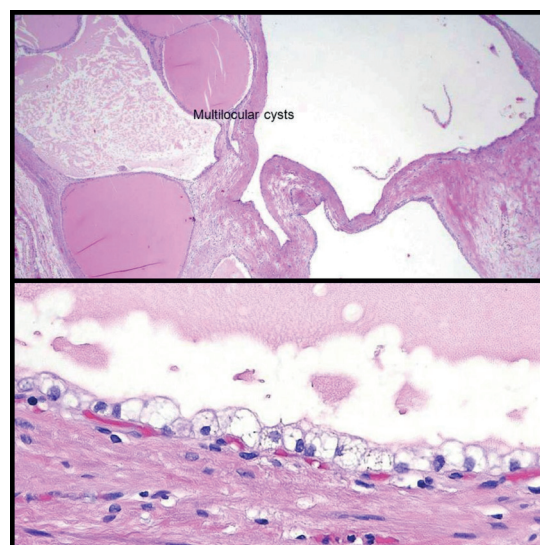


Figura 8. Carcinoma de células claras multilocular.



### 1.3.4 Carcinoma renal papilar

El CCRp comprende el 15% de los CCR. Aquellos con tamaños menores a los 5mm son considerados microadenomas papilares, siendo carcinomas aquellos >5mm. Con una presentación clínica normalmente incidental, son más frecuentes en varones y más frecuentemente multifocales. Tienen un crecimiento esférico y color claro-rosado, y no es infrecuente la aparición de necrosis central secundario a un pobre desarrollo vascular, zonas hemorrágicas y cristales de colesterol. El CCRp se define por la distribución de sus células alrededor de ejes capilares (papilas) al menos en un 50-70% del tumor, diferenciándose así de las ocasionales áreas papilares que pueden hallarse en otros tipos de CCR (84). Se han descrito dos tipos morfológicos bien reconocidos. Los tipos celulares que recubren dichas papilas son células basófilas en el CCRp tipo 1 y células eosinófilas en el CCRp tipo 2, figura 9. Entre las células epiteliales es frecuente la presencia de macrófagos espumosos de manera característica. La diferenciación sarcomatoide se observa en un 5% de los CCRp. Las variaciones citológicas y arquitectónicas de los subtipos papilares, tienen implicaciones pronósticas, ya que los tipo 1 (generalmente de bajo grado) son muy poco agresivos en contra de lo que sucede en los tipo 2 (de alto grado) y las variantes sarcomatoides.

Como característica inmunohistoquímica, el CCRp expresa CK-7 en el 75% de casos, AMACR en 95%, EMA en 88%, CD10 en 63-93% y positividad difusa para vimentina. La tinción de CK-7 es elevada en el tipo 1 (87%) a diferencia de la menor expresión de CK-7 (20%) en el tipo 2 (80,84).

Los cambios moleculares del CCRp más frecuentes son la trisomía de los cromosomas 3q, 7, 8, 12, 16, 17 y 20 y la pérdida del cromosoma Y (85). Las anomalías genéticas están presentes tanto en el CCRp único, cómo en el multifocal. Algunos autores, han descrito diferencias moleculares entre los tipos 1 y 2, presentando mayores alteraciones en el cromosoma 17q en el tipo 1 frente a alteraciones en el cromosoma 9p en el tipo 2. Estas alteraciones se han relacionado con la activación del proto-oncogen c-met (7q34), pudiendo hallarse tanto en las formas esporádicas como en las familiares, síndrome hereditario papilar tipo I (40). Los pacientes con leiomiomatosis hereditaria desarrollan leiomiomas cutáneos, leiomiomas uterinos y CCRp tipo 2, tras la mutación del gen FH (44).

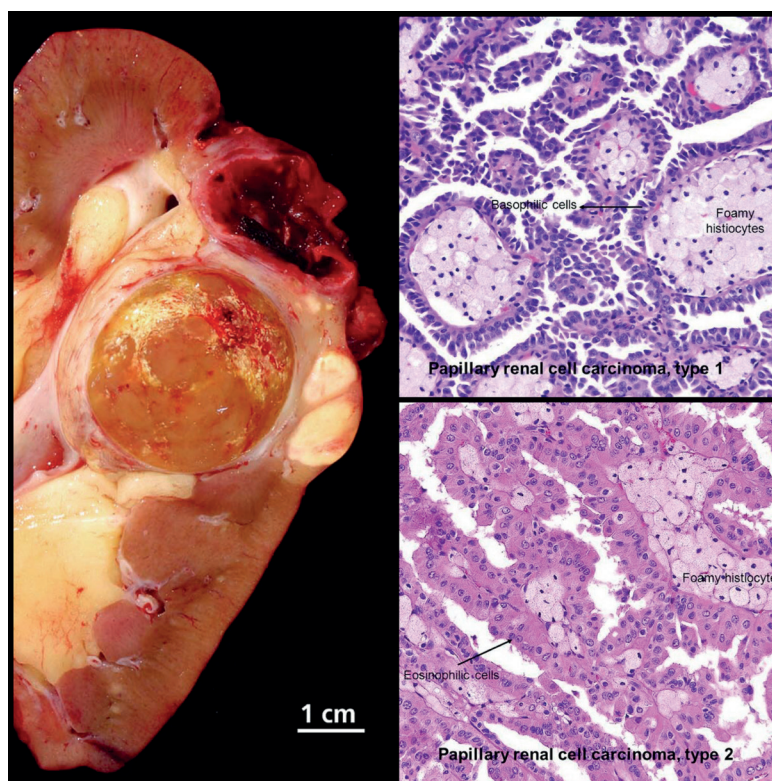


Figura 9. Carcinoma renal papilar; B. células basófilas en el CCRp tipo 1, C. células eosinófilas en el CCRp tipo 2.

Tanto la información inmunohistoquímica, como la citogenética, ayudan en el diagnóstico diferencial de variantes papilares frente a otras neoplasias renales. Un ejemplo, el CCRc puede mostrar áreas con estructuras pseudopapilares; en este contexto la inmunorreactividad para la CK-7 y para AMACR, así como el estudio molecular evidenciando la trisomía del cromosoma 7 y/o 17, identificarán al tumor cómo subtipo papilar.

### 1.3.5 Carcinoma renal cromóforo

El carcinoma renal cromóforo (CCRcr), 5% de los CCR, es una neoplasia de bajo potencial maligno con una mortalidad menor del 10%, existiendo formas esporádicas y hereditarias. No existe predominio por sexos. Su origen es la célula intercalar de la nefrona distal.

El aspecto macroscópico del CCRcr, figura 10A, consiste en nódulos tumorales sólidos con una superficie ligeramente lobulada. Previo a la fijación de la muestra, presenta un aspecto anaranjado al corte. La superficie de corte pálido y uniforme es un rasgo característico. Con una histología definida por células cromóforas, son células de mayor tamaño, pálidas poligonales con citoplasma reticular debido a numerosas vesículas y con una membrana celular prominente, figura 10B (70,71). Existe una variante eosinófila dependiendo de la cantidad de mitocondrias, difícil de distinguir del oncocitoma renal mediante hematoxilina-eosina. La diferenciación de ambas neoplasias es importante al tratarse el oncocitoma de una lesión benigna, frente a la malignidad del CCRcr. Debido a su falta de tinción con hematoxilina-eosina, precisa de tinción de Hale (hierro coloidal) para el diagnóstico diferencial con el oncocitoma, si bien, dicha tinción no se limita al CCRcr (86).

Su inmunohistoquímica presenta CK de bajo y alto peso molecular. El perfil del CCRcr presenta: vimentina -, EMA + (difusa), Parvalbúmina +, CD117 + (figura 10C), soliendo ser el CD10 negativo (80). Los cambios moleculares del CCRcr típicos son las pérdidas en los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13, 17 y 21. La mutación 17p11.2 se relaciona con el síndrome de Birt-Hogg-Dubé (87).

En el diagnóstico diferencial se han de valorar principalmente las diferencias con el oncocitoma. Las formas descritas en la literatura de oncocitomas malignos se consideran en realidad diagnósticos erróneos de probables CCRcr (88).

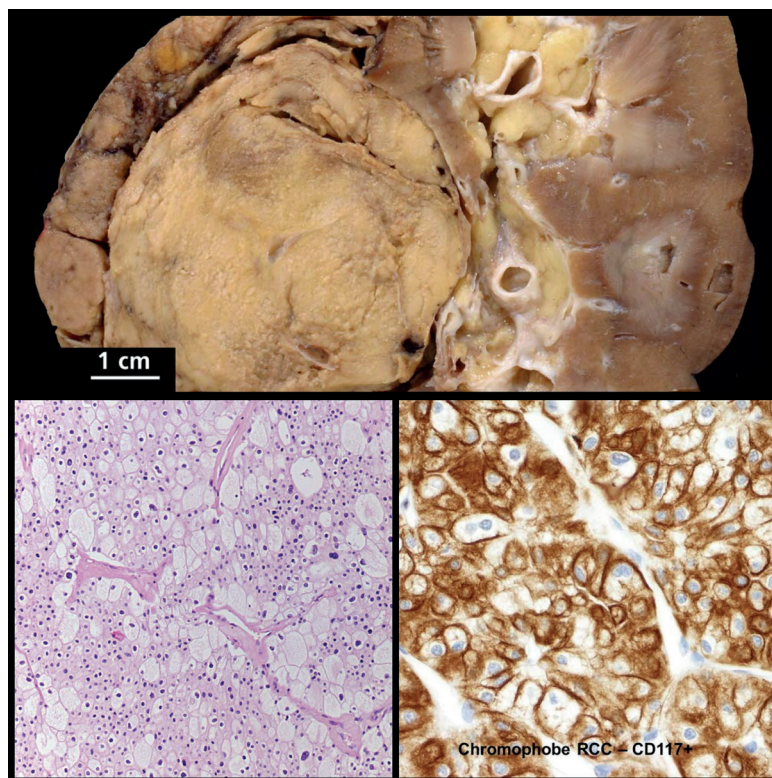


Figura 10. Carcinoma renal cromóforo.



### 1.3.6 Carcinoma de conductos colectores de Bellini

El carcinoma de conductos colectores de Bellini es un tipo poco frecuente de CCR que deriva de células de la nefrona distal. Representa el 0,4-1,8% de los CCR con una mayor incidencia en países asiáticos (89). Varios estudios han demostrado un predominio masculino con una presentación en la 5ª década. El 44% tiene invasión ganglionar el diagnóstico y un 30% metástasis.

La morfología del carcinoma de ductos colectores presenta una coloración grisácea, sólida, de contornos mal definidos, con tendencia a la infiltración de la cápsula y seno renal. Histológicamente, se caracteriza por una arquitectura tubulopapilar, típicamente revestido por una sola capa de células cúbicas, creando una apariencia de adoquines (90). El patrón sarcomatoide puede estar presente en el 29% de los casos. Sus características genéticas son variadas, desde las trisomías de los cromosomas 4, 7, 8, 17 y 20, hasta la pérdida de los cromosomas 14, 18 y 22. La alteración molecular más frecuente es la delección 1q32 (91). En la inmunohistoquímica se ha observado expresión de CK de alto peso molecular (34bE12) y reacción positiva a las lectinas como *Ulex europeus* agglutinin- 1 (UEA-1). Expresan vimentina + (100%), CK7 y EMA + (33%), siendo CD10 y AMACR negativas.

En su diagnóstico diferencial es con frecuencia difícil de distinguir del carcinoma medular y del carcinoma urotelial con la invasión del parénquima renal. Su diagnóstico se basa en la inmunohistoquímica, siendo UEA-1 característica del carcinoma de ductos colectores.

### 1.3.7 Carcinoma Medular

El carcinoma medular se cree que deriva del epitelio calicial, es infrecuente y presenta una alta agresividad. Se describió por primera vez y aún se detecta casi exclusivamente en individuos con anemia de células falciformes (92). Comparte muchas características histológicas con el carcinoma de conductos colectores de Bellini, y algunos consideran que es un subtipo del mismo, aunque la relación entre estas dos entidades sigue siendo controvertida (93).

Su aspecto histológico incluye en patrón cribiforme con crecimiento celular adenoide-quístico, con estroma edematoso y áreas de reacción desmoplásica, pudiendo encontrar áreas sarcomatoides (figura 11AB). Los

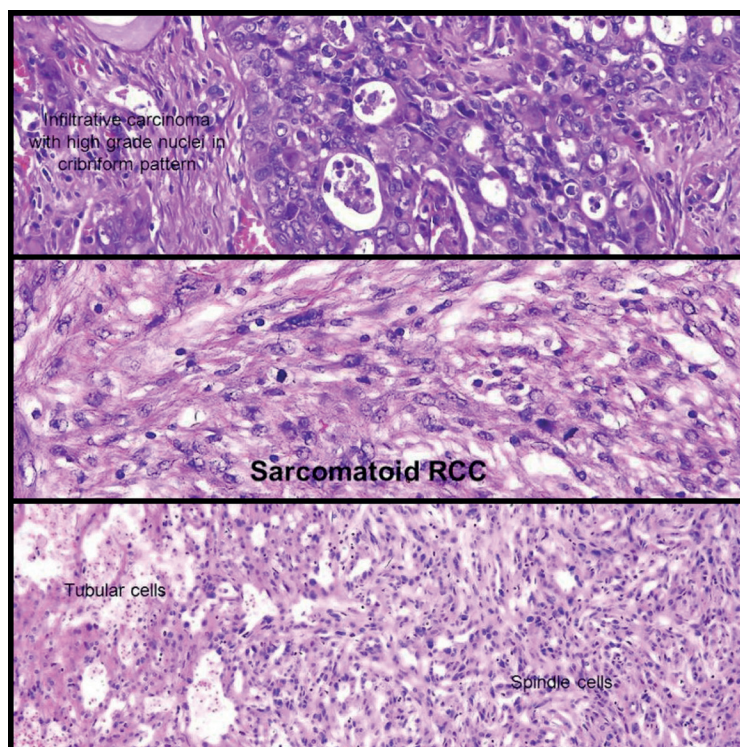


Figura 11. A. Carcinoma medular patrón cribiforme, B. Carcinoma medular patrón sarcomatoide, C. Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes.

estudios del inmunofenotipo del carcinoma medular, coinciden en la expresión de queratinas de bajo peso molecular (CAM 5.2) y la negatividad de las de alto peso (34bE12) (94).

### ***1.3.8 Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes***

Este subtipo ha sido incluido recientemente en la última clasificación de las neoplasias renales por la OMS en 2004 (73). Tiene un predominio por el sexo femenino y una edad media de presentación de 53 años de edad. Son tumores bien delimitados, con un aspecto homogéneo de color amarillo-pardo. Se trata de un carcinoma de bajo grado formado por células cuboides con escaso citoplasma, distribuidas en túbulos alargados, entremezcladas con zonas sólidas de células fusiformes, figura 11C. El estroma es edematoso con mucina extracelular (95). Expresan mucho más frecuentemente la CK7 (100%) que las CK de alto peso molecular (34bE12- 33%), expresando vimentina en todos los casos, con CD10 negativo. Sus características citogenéticas son variables. La inmunohistoquímica y las alteraciones moleculares apoyan su origen en la nefrona distal, habiéndose especulado sobre su posible origen en el asa de Henle.

### ***1.3.9 Carcinoma de células renales inclasificable***

La incidencia de CCR inclasificables es del 3-5% siendo un grupo muy heterogéneo (73). Dicho grupo incluye a carcinomas renales anaplásicos o sarcomatoides puros, y tumores híbridos entre otros. Las formas híbridas más comunes son las producidas por el solapamiento de diferentes carcinomas procedentes de la nefrona distal, siendo el más común el CCRcr y el oncocitoma, frecuentes en el síndrome de Birt-Hogg-Dube.

## **1.4. Diagnóstico**

### ***1.4.1 Diagnóstico clínico***

El diagnóstico clínico iniciado con la anamnesis y la exploración física, puede ayudarnos a llegar a la sospecha diagnóstica de una masa renal, si bien las masas renales son asintomáticas y no palpables hasta etapas evolucionadas de la enfermedad. Debido a un aumento en el uso de pruebas de imagen para la evaluación de distintas patologías, la tasa de detección de CCR en fases asintomáticas ha aumentado considerablemente en las últimas décadas (96). El diagnóstico incidental del CCR incluye más del 50% de los casos, existiendo una migración en la forma de presentación asintomática desde un 13% en 1982 frente a un 59% en la actualidad (97). Diversas series publicadas sugieren un beneficio en la SCE de los casos con diagnóstico precoz, pudiendo la presentación sintomática tener implicaciones pronósticas (98,99).

Las manifestaciones que acompañan al diagnóstico del CCR pueden ser muy variadas determinadas por el estadio tumoral y/o la presencia de síndromes paraneoplásicos. A pesar de un aumento en el uso de pruebas de imagen, a día de hoy persiste un 30% de enfermedad localmente avanzada o con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. Los indicadores de presentación sintomática incluyen síntomas urológicos, generales o constitucionales y los derivados de los síndromes paraneoplásicos (18). La triada clásica de Guyon incluye hematuria, dolor lumbar y masa palpable en flanco. Es indicador de enfermedad localmente avanzada, pero sólo la presentan el 6-10% de casos. La hematuria macroscópica es un signo esencial de

invasión de vía excretora, aunque tardío, esta presente en un 35% de casos de manera aislada. El dolor, de características sordo y localizado en la fosa renal, es ocasionado por la distensión de la cápsula renal debido al aumento del tamaño tumoral. En ocasiones puede presentarse como un dolor cólico y con irradiación inguinal, signo indirecto de la presencia de coágulos en la vía excretora (100). Los síntomas generales como la astenia pueden ser derivados de anemia, secundaria a la presencia de hematuria, o de un síndrome paraneoplásicos. La astenia, anorexia, pérdida de peso y febrícula son manifestaciones generales inespecíficas, relativamente frecuentes en estadios avanzados. La presencia de metástasis y su localización determinarán los síntomas asociados, como el dolor óseo en el caso de metástasis óseas osteolíticas, síntomas neurológicos en el caso de metástasis cerebrales, síntomas respiratorios o tos persistente en el caso de enfermedad ganglionar mediastínica o supraclavicular y metástasis pulmonares, entre otras.

Una masa palpable en la exploración física obliga a la realización de un diagnóstico por imagen. La presencia de adenopatías palpables indicará enfermedad avanzada, como por ejemplo el hallazgo en la exploración de adenopatías supraclaviculares. Signos indirectos que sugieren afectación venosa por un trombo tumoral, característica del CCR, son la presencia de varicocele en el varón, irreducible durante la exploración física. En caso de ocupación de la vena cava inferior (VCI) o enfermedad ganglionar retroperitoneal que comprometa el retorno venoso, puede explorarse edema bilateral de los miembros inferiores. Un 1% de las tumoraciones renales se manifiestan inicialmente con varicocele izquierdo agudo.

Los síndromes paraneoplásicos son frecuentes, presentes en el 30% de casos, llegando a conocerse como el tumor del internista ante el estudio de una hipertensión, fiebre de origen desconocido, alteraciones del perfil hepático, entre otros, que llevan al diagnóstico de un CCR. Son signos o síntomas que preceden a la presentación clínica del tumor, siendo los más frecuentes la hipertensión arterial (aumento de producción de renina), pérdida de peso, fiebre, caquexia, hipercalcemia, anemia, policitemia (secundaria a un incremento de la eritropoyetina), elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), neuromiopatía, amiloidosis y el síndrome de Stauffer (disfunción hepática no metastásica) (31,101). El reconocimiento de estos síndromes paraneoplásicos tiene importancia clínica permitiendo valorar el efecto terapéutico ante su normalización o persistencia tras la cirugía (100).

Se deben evaluar parámetros analíticos que complementen la información de la sintomatología y la exploración física. Han de ser evaluadas la función renal, determinando la creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular, hemoglobina y hematocrito, plaquetas, neutrófilos, perfil hepático, lactato deshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina, calcio sérico, fosfatasa alcalina, VSG, estudio de coagulación y análisis de orina. La evaluación de la función renal es vital para la elección del tratamiento conservador de manera electiva o imperativa. El resto de parámetros analíticos nos darán información complementaria, de utilidad para la clasificación en los grupos de riesgo, determinando el pronóstico y un eventual tratamiento (102,103).

La sospecha clínica orienta a un adecuado diagnóstico e incluye implicaciones pronósticas. Patard y cols. definieron tres categorías clínicas determinadas por la presentación inicial (104). El propósito de dicha clasificación fue evaluar la implicación de la presentación clínica en el pronóstico de la enfermedad. La categoría S1 incluye a tumores diagnosticados de forma incidental (asintomáticos-1a o síntomas no relacionados con el tumor-1b). La segunda categoría S2 son aquellos con síntomas locales aislados, que incluyen dolor lumbar, hematuria o masa palpable. La última categoría S3 agrupa a aquellos con síntomas sistémicos asociados al tumor,

incluyendo anorexia, astenia, pérdida de peso o síntomas debidos a metástasis. Cuando los pacientes presentan síntomas locales asociados a alteración del estado general, se consideran S3. Varios estudios, incluyendo un subanálisis de la cohorte utilizada para el desarrollo de la presente tesis doctoral, han demostrado que la forma de presentación clínica tiene implicaciones pronósticas en el CCR (105,106).

### ***1.4.2 Diagnóstico radiológico***

El diagnóstico por imagen juega un papel importante en la estadificación y planificación preoperatoria del CCR, así como en el seguimiento. La mayoría de los tumores renales se diagnostican como hallazgo incidental en las ecografías abdominales, y de manera menos frecuente en la tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) abdominal. Las diversas modalidades de diagnóstico por imagen, son complementarias, alcanzando un diagnóstico preciso según las características individuales de cada tumor. El estándar para el diagnóstico de un tumor renal es el TAC, mostrando un realce de una lesión sólida tras la administración con contraste intravenoso.

#### **1.4.2.a Ecografía**

La ecografía es un método diagnóstico rápido, fácil, sin irradiación y rentable, disponible para la evaluación renal. Sin embargo, se requiere de experiencia para su correcta interpretación. La tasa de hallazgo incidental de neoplasias renales malignas en ecografía abdominal en los EE.UU. es tan sólo del 0,2%, lo cual explica la ausencia de protocolos de cribado poblacional en las masas renales (107). La ecografía presenta inferioridad en la detección de lesiones renales en comparación con el TAC, sobre todo en lesiones por debajo de 10 mm. A pesar de su limitada sensibilidad para lesiones pequeñas, 82% en lesiones de 10-35 mm, la ecografía añade información sobre la naturaleza quística o sólida de las masas renales, con superioridad frente al TAC sin contraste, contraindicado en pacientes con IR (108). Este dato demuestra que el uso complementario de la ecografía y el TAC ayudan a caracterizar mejor las lesiones renales.

Se ha evaluado cómo el uso de doppler o la ecografía con contraste podrían añadir información diagnóstica a ésta modalidad de imagen. Existen estudios en donde el doppler ha demostrado poder diferenciar el subtipo CCRc del CCRcr, sin embargo, Sureka y cols. no lograron discriminar el CCRp del resto de subtipos tanto en la ecografía doppler como en el TAC (109). La utilidad del doppler en comparación con el TAC sigue siendo limitado, pero se ha demostrado una sensibilidad similar en la evaluación de la ocupación venosa por trombo tumoral, tanto en el nivel anatómico como en la oclusión (parcial o completa) de la luz venosa (110). Varios estudios han informado que el doppler es comparable a la RM para la detección de trombosis venosa, con una sensibilidad y especificidad del 75% y 96%, respectivamente (111).

La modalidad de ecografía que más desarrollo está demostrando para la caracterización de diversas patologías es la ecografía con contraste (112). Un metaanálisis de 11 estudios de ecografía con contraste en la evaluación de masas renales mostró una sensibilidad y especificidad para diferenciar las lesiones benignas y malignas del 88% y 80%, respectivamente (113). Aunque el TAC es el actual estándar para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con CCR, la ecografía con contraste puede ser una alternativa en determinados pacientes con alergia a contrastes yodados, contraindicaciones para su uso o contraindicaciones para el uso de RM.



#### 1.4.2.b Tomografía axial computerizada

El TAC multicorte es el estándar en la evaluación del CCR desde la década de los 90's (114). El estudio del CCR se completa con el uso de contraste, valorando el realce de las masas renales y determinando su densidad mediante la comparación de lectura de las unidades Hounsfield (UH). Aunque el CCR puede ser detectado en la fase arterial (15-20 segundos tras la inyección de contraste), el tiempo más fiable para su detección es en la fase venosa o nefrográfica (aproximadamente 70-100 segundos después de la inyección). La fase inicial sin contraste ayuda en la evaluación de grasa o de calcificaciones renales. La presencia de grasa dentro de una lesión renal, orienta hacia un angiomiolipoma, por lo general. Las calcificaciones en el interior de una masa renal pueden orientar hacia lesiones benignas (calcificación fina y periférica) o hacia una lesión maligna (calcificaciones gruesas). Esta fase basal es necesaria para evitar falsos positivos en la evaluación de lesiones quísticas, pudiendo estudiar los valores de atenuación tras el contraste. La fase arterial añade información sobre la vascularización de una lesión, y permite orientar un subtipo histológico diferenciando el CCRc del CCRp, que tiende a ser hipovascular. Diversos estudios han demostrado la capacidad del TAC multifásico para distinguir entre subtipos histológicos presentando realces diferenciales entre ellos (115,116). La fase nefrográfica evalúa además del parénquima renal, la posible extensión tumoral en la vena renal y VCI. Por último, la fase excretora estudia la posible ocupación del tumor en el sistema colector, así como la relación del tumor con el mismo, información importante a la hora de plantear tratamientos de cirugía parcial o ablativos. Cabe señalar que el volumen de contraste, la velocidad de administración del contraste, la función renal basal, así como el gasto cardíaco pueden afectar a todos estos hallazgos.

Una utilidad adicional del TAC incluye la evaluación y el seguimiento de los quistes renales. El método más aceptado para la evaluación de los quistes renales complejos es el TAC, siguiendo la clasificación de Bosniak (Tabla 4) (117,118). Dicha clasificación incluye 5 categorías basándose en las características de imagen en el TAC con una predicción de riesgo de malignidad, y recomienda a su vez una actitud terapéutica para cada categoría.

Existen constantes avances en los distintos métodos de imagen, incluyendo el TAC multidetector con formato en 3 dimensiones, que está logrando reducir la indicación y el uso de la RM para la evaluación de la extensión venosa en el CCR. Diferentes estudios evalúan las diferencias entre TAC y RM, y su correlación histopatológica en casos de CCR con extensión venosa. Entre los estudios publicados, el TAC multidetector identifica con exactitud el nivel de trombo tumoral en el 96%, siendo la tasa de concordancia entre el TAC multidetector y los hallazgos patológicos del 84% (119).

#### 1.4.2.c Resonancia magnética

El uso de la RM para el estudio renal se inicia en la década de los 80's con una constante evolución tecnológica de los equipos y la interpretación de imágenes hasta la actualidad (120). La RM desempeña un papel importante en el estudio de masas renales en pacientes con alergia a contrastes yodados o contraindicaciones de su uso. Gracias a la ausencia de radiación ionizante, es una alternativa al TAC en el seguimiento de masas renales de pequeño tamaño, tanto en protocolos de vigilancia activa, así como el seguimiento de lesiones múltiples en pacientes con CCR hereditario (121). Considerado como un estudio complementario para el estudio de masas renales indeterminadas, presenta una alta sensibilidad para la evaluación de la ocupación

Tabla 4. Clasificación Bosniak de quistes renales (114).

Categoría Bosniak	Características	Actitud
I	Quistes simples. Pared finas, sin tabiques ni calcificaciones. De densidad agua, no se realza con el contraste	Benigno
II	Quiste benigno con algún tabique fino. Puede haber calcificación fina de la pared o de los tabiques. Lesión <3cm hiperdensa homogénea, de bordes bien definidos, que no realza con contraste	Benigno
IIIF	Quistes complejos que no pueden incluirse en las categorías II ni III. Contienen mayor número de tabiques finos, pudiendo presentar zonas engrosadas en la pared o en los septos. Quiste hiperdenso >3cm. No hay elementos de tejidos blandos que se realcen con el contraste	Precisa seguimiento
III	Lesiones quísticas indeterminadas, con paredes o tabiques gruesos o irregulares, en los que puede observarse realce con el contraste. Calcificaciones de mayor tamaño	Cirugía o seguimiento, riesgo de malignidad >50%
IV	Lesiones quísticas malignas. Paredes gruesas e irregulares, que se realzan con el contraste. Calcificaciones irregulares.	Cirugía, riesgo de malignidad >90%

del sistema venoso por trombo tumoral. La RM, ha demostrado ser la técnica no invasiva con mayor grado de fiabilidad para evaluar la presencia y extensión craneal del trombo tumoral, así como establecer las relaciones anatómicas del trombo con el hígado, el diafragma, y en los niveles IV su relación con la aurícula. Actualmente el nuevo TAC multicorte ofrece los mismos resultados en el estudio de la extensión cefálica del trombo, sin presentar diferencias de precisión diagnóstica entre ambas modalidades (122). El estudio funcional de la imagen permite a la RM multiparamétrica añadir ventajas a éste método de imagen, logrando mejoras en la caracterización de la vascularización así como la naturaleza de las lesiones (123).

#### 1.4.2.d Otras pruebas de imagen

El estudio de extensión recomendado en la actualidad, incluye la evaluación del tórax mediante TAC torácico. La presencia de dolor óseo y/o sospecha de lesiones cerebrales, deberán ir acompañados de gammagrafía ósea y/o TAC cerebral, completando el estudio de extensión sólo en casos seleccionados (124).

La arteriografía renal y la cavografía han sido desplazadas por las técnicas descritas, teniendo un papel limitado en el estudio de CCR.

La tomografía por emisión de positrones (PET) no esta recomendada para el diagnóstico ni seguimiento del CCR en la actualidad. Su utilidad en la evaluación de la enfermedad metastásica esta siendo estudiada. Un metaanálisis, con 14 estudios, valoró la utilidad de diagnóstico del FDG-PET para la detección de la enfermedad renal avanzada, con una sensibilidad y especificidad del 79% y 90%, respectivamente (125). El uso potencial del PET podría incluir el diagnóstico de la recidiva tumoral o la respuesta a tratamiento sistémicos, si bien, se trata de un método de imagen todavía en estudio.

### **1.4.3 Biopsia renal percutánea**

El aumento del uso de las pruebas de imagen, se traduce en un aumento de la incidencia de las masas renales pequeñas, siendo aquellas menores de 4 cm (126). Sabemos que las masas renales de pequeño tamaño (MRP) están representadas por un grupo heterogéneo de entidades histológicas benignas y malignas, con comportamientos biológicos y clínicos diversos. Sin embargo, la evaluación de la malignidad del tumor generalmente se basa los datos obtenidos de un diagnóstico por imagen. El apoyo en un diagnóstico histológico, a través de las biopsias renales, esta en la actualidad reservada para la toma de decisión de la actitud terapéutica en casos individualizados (127).

En los últimos años, el uso de la biopsia renal como diagnóstico complementario se ha visto incrementado. El creciente interés en el uso de la inmunohistoquímica y el diagnóstico molecular, han mejorado la precisión diagnóstica de las biopsias percutáneas de las masas renales (128). Las biopsias tradicionalmente se indicaban para descartar un linfoma, un absceso renal, o enfermedad metastásica. Dichas situaciones clínicas, precisaban de confirmación histológica, pues su tratamiento no incluía el tratamiento quirúrgico. Debido a dudas en su rendimiento y precisión diagnóstica, así como su seguridad, la biopsia renal ha tardado en encontrar su lugar en el diagnóstico del CCR. Aunque las limitaciones de la biopsia renal siguen siendo significativas, algunas de estas incertidumbres han sido superadas por el avance en las técnicas de biopsia, la creciente experiencia de los urólogos y radiólogos intervencionistas en su realización, la mejoría en la interpretación de las muestras por parte de los patólogos, y la necesidad de apoyar decisiones de tratamiento basadas en la naturaleza del tumor (129).

En la mayoría de los casos, las biopsias de masas renales son guiadas por ecografía o TAC, realizándose bajo anestesia local y en régimen ambulatorio. Las complicaciones descritas incluyen hematomas perirrenales o subcapsulares, aunque frecuentes, no son clínicamente significativos. En la actualidad, ningún estudio ha evaluado claramente la correlación entre el número de cilindros obtenidos, la localización del tumor, la experiencia del operador, y las tasas de hemorragia post-biopsia o complicaciones (127). Con el miedo al riesgo de diseminación del tumor por la siembra en el trayecto de punción, las técnicas coaxiales permiten la toma de múltiples muestras a través de una cánula coaxial evitando el contacto de la aguja con los tejidos circundantes.

El rendimiento diagnóstico y la precisión de la biopsia han mejorado significativamente, siendo su objetivo determinar la posible malignidad, el tipo y grado tumoral de la masa en estudio. En las series publicadas el rendimiento diagnóstico oscila entre el 78% y el 100%, con una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de malignidad del 86-92% y el 89%, respectivamente, aunque cabe señalar que el 10-20% de las biopsias son no concluyentes. La precisión diagnóstica del subtipo histológico en la biopsias frente al resultado final de la nefrectomía es alta, siendo del 86% al 98%. La determinación del grado nuclear de Fuhrman, por el contrario es difícil en su interpretación, con tasas de precisión del 63-76% (129,130).

Las indicaciones actuales de la biopsia de las masas renales incluyen (127,131):

- Estudio de masas renales inespecíficas o indeterminadas por imagen
- Evaluación de sospecha de metástasis con tumor primario extrarrenal conocido
- MRP en pacientes candidatos a vigilancia activa
- Confirmación histológica previo tratamiento ablativo focal de una masa renal
- Tumores renales primarios en el contexto de enfermedad metastásica, para la selección óptima de terapias diana (tratamientos neoadyuvantes, o cuando la nefrectomía citoreductora no este indicada)

A pesar del aumento en la experiencia y de las indicaciones, el uso de la biopsia renal en la práctica clínica habitual es aún limitada.

## 1.5. Clasificación y Estadificación

La clasificación y estadiaje de los tumores renales es importante para establecer su pronóstico evolutivo, la elección terapéutica y la estrategia quirúrgica. El estadiaje definitivo es el resultado de la valoración quirúrgica y del estudio anatomopatológico final. Existen diversas clasificaciones del CCR que lo dividen según el tipo histológico, el grado tumoral, el tamaño del tumor y su relación con estructuras vecinas, según el nivel craneal del trombo tumoral en aquellos con extensión venosa, entre otras.

La primera estadificación del CCR fue realizada por Flocks y Kadesky en 1958 y se basó en características anatómicas y patrones de diseminación (132). Fue posteriormente Petkovic, en 1959, quien publicó una clasificación similar que subdividió a los tumores intrarrenales (133). Robson y cols. en 1969, realizaron una modificación de esta clasificación basada en hallazgos patológicos y factores pronósticos, con gran aceptación en la práctica clínica (Tabla 5) (134). En 1978 la Unión Internacional de Control del Cáncer (UICC) formuló la primera clasificación por estadios basada en el sistema TNM, la cual inicialmente utilizó características subjetivas como el tamaño y patrón de crecimiento del tumor (135). Actualmente, la clasificación aceptada internacionalmente para considerar los distintos estadios del CCR es la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y UICC (136).

*Tabla 5. Clasificación de Robson de los tumores renales (132).*

Etapa	Características
I	Confinado al parénquima renal
II	Invade grasa perirrenal
IIIA	Afecta vena renal o vena cava inferior
IIIB	Invade ganglios linfáticos regionales
IIIC	Afecta vasos locales y ganglios regionales
IVA	Invade órganos vecinos
IVB	Metástasis a distancia

### 1.5.1 Clasificación TNM

La clasificación TNM del AJCC/UICC es el sistema más empleado como método de estadificación para estratificar a los pacientes con cáncer en grupos con diferente riesgo de progresión. Dicho sistema define en tres categorías independientes el tamaño tumoral (T, figura 12), la presencia de enfermedad ganglionar (N) y la presencia o ausencia de enfermedad metastásica (M). En 1987 (4ª edición), la UICC junto con el AJCC realizaron la primera gran revisión del TNM. En las últimas dos décadas esta clasificación ha sufrido varias modificaciones (Tabla 6) (137–139), realizando la última actualización en 2009-7ª Edición (Tabla 7).

La séptima edición ha permitido realizar cambios en la clasificación con implicaciones pronosticas añadiendo: (i) una subdivisión en el tamaño tumoral de T2, (ii) la afectación por trombo tumoral hasta vena renal ha sido reclasificada a T3a, (iii) la afectación por contigüidad de

Tabla 6. Revisiones TNM desde la 4ª a 7ª Edición.

Estadio	1987	1997	2002	2009
Enfermedad localizada	T1	Tumor $\leq 2.5$ cm, limitado al riñón	Tumor $\leq 7.0$ cm, limitado al riñón	NA
	T1a	NA	NA	Tumor $\leq 4$ cm, limitado al riñón
	T1b	NA	NA	Tumor $> 4 \leq 7$ cm, limitado a riñón
	T2	Tumor $> 2.5$ cm limitado a riñón	Tumor $> 7$ cm, limitado a riñón	NA
	T2a	NA	NA	Tumor $> 7 \leq 10$ cm, limitado a riñón
	T2b	NA	NA	Tumor $> 10$ cm, limitado a riñón
Enfermedad localmente avanzada	T3	Se extiende a venas, invade la adrenal o grasa perirenal pero no pasa la Gerota.	Se extiende a venas, invade la adrenal o grasa perirenal pero no pasa la Gerota.	Se extiende a venas, invade la grasa perirenal pero no pasa la Gerota.
	T3a	Extensión perirenal o glándula suprarrenal	Extensión perirenal o glándula suprarrenal	Extensión perirenal o del seno renal. Invasión de vena renal
	T3b	Extensión vena renal	Vena renal o cava infradiafragmática	Vena cava infradiafragmática
	T3c	Vena cava infradiafragmática	Vena cava supradiafragmática	Vena cava supradiafragmática
	T4	Extensión a cápsula de Gerota	Extensión a cápsula de Gerota	Extensión a cápsula de Gerota o glándula suprarrenal
	T4a	Vena cava supradiafragmática	NA	NA
Ganglios regionales	T4b	NA	NA	NA
	N1	Metástasis en un ganglio $\leq 2$ cm	Metástasis en un ganglio regional	Metástasis ganglionar
	N2	Metástasis en un ganglio $> 2$ cm pero no $> 5$ cm	Metástasis en más de un ganglio linfático	NA
	N3	Metástasis en un ganglio $> 5$ cm	NA	NA
Metástasis	M0	No metástasis	No metástasis	No metástasis
	M1	Metástasis a distancia	Metástasis a distancia	Metástasis a distancia

Tabla 7. Sistema de clasificación TNM, AJCC/UICC 7ª Edición 200 (130).

Tumor primario, T			
Tx	El tumor primario no ha podido ser evaluado		
T0	No evidencia de tumor primario		
T1	Tumor < 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón		
T1a	Tumor < 4 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón		
T1b	Tumor > 4 cm pero < 7 cm en su mayor dimensión		
T2	Tumor > 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón		
T2a	Tumor > 7 cm pero < 10 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón		
T2b	Tumor > 10 cm, limitado al riñón		
T3	Tumor se extiende a las venas principales o la grasa perirrenal pero no la glándula suprarrenal ipsilateral o la fascia de Gerota		
T3a	Tumor invade la vena renal o sus ramas segmentarias, o la grasa perirrenal y/o del seno renal pero sin afectar a la fascia de Gerota		
T3b	Tumor se extiende por la vena cava por debajo del diafragma		
T3c	Tumor se extiende por la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava		
T4	Tumor invade más allá de la fascia de Gerota (incluye la extensión por contigüidad de la glándula suprarrenal ipsilateral)		
Nódulos Linfáticos Regionales, N			
Nx	Ganglios linfáticos regionales no han podido ser evaluados		
N0	No metástasis en los ganglios linfáticos regionales		
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales		
Metástasis a distancia, M			
Mx	Metástasis a distancia no han podido ser evaluadas		
M0	No metástasis a distancia		
M1	M1 Metástasis a distancia		
ESTADIO			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	Cualquier N	M0
IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

la glándula adrenal esta actualmente incluida en T4, y por último, (iv) la diseminación ganglionar se ha agrupado en N0 vs. N1. La clasificación TNM es un método de estadificación basado en grandes estudios multicéntricos, con altos niveles de evidencia. Agrupa según el TNM en cuatro estadios, con el fin de facilitar decisiones terapéuticas y valorar la SCE, con una estimación de supervivencia a 5 años de 81%, 74%, 53% y 8% para los estadios I-IV, respectivamente.



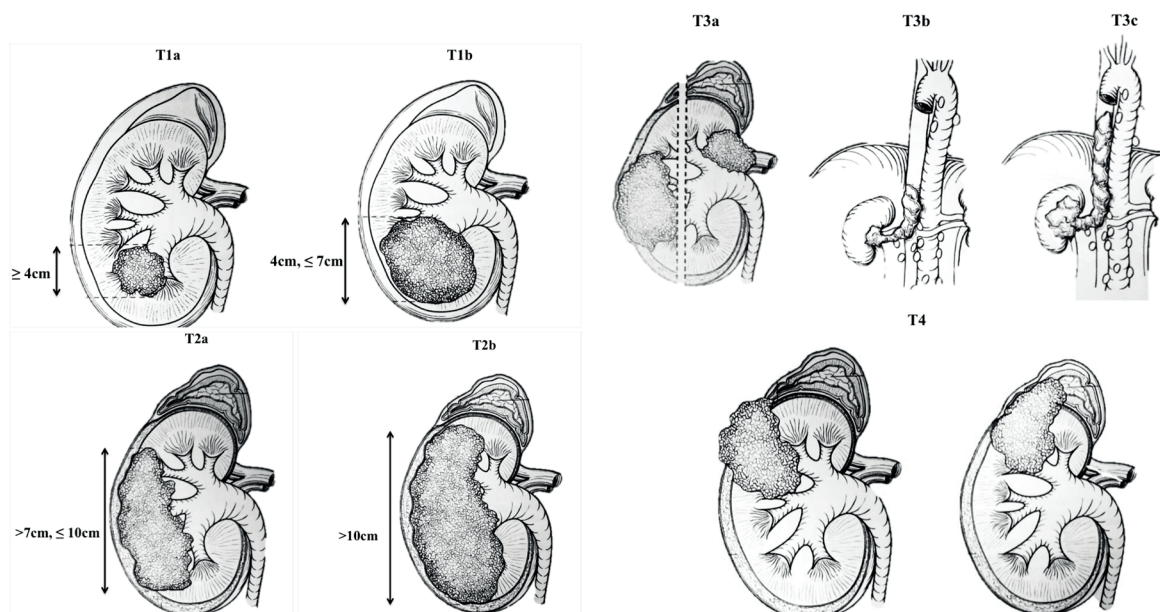


Figura 12. Categoría T de la clasificación TNM (Reproducido del AJCC: Kidney. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 479-89).

### 1.5.2 Clasificación del grado nuclear de Fuhrman

Además del estadio, en todos los CCR debemos determinar el grado de Fuhrman, un grado exclusivamente nuclear que ha demostrado buena correlación con el pronóstico, constituyendo un factor independiente (76). Clasifica los núcleos según su tamaño, la irregularidad de la membrana nuclear y la prominencia del nucléolo.

Grado nuclear de Fuhrman (Figura 13)

- Grado 1. Núcleos redondos, uniformes (aprox. 10 micras); nucléolos ausentes o poco claros a 400X.
- Grado 2. Núcleos más grandes (aprox. 15 micras) con contornos irregulares; se ven pequeños nucléolos a 400X.
- Grado 3. Núcleos más grandes (aprox. 20 micras) con contornos más irregulares; nucléolos prominentes a 100X.
- Grado 4. Características del grado 3 más núcleos pleomórficos o multilobulados (> 20 micras), nucléolos prominentes, con o sin células fusiformes (sarcomatoides)

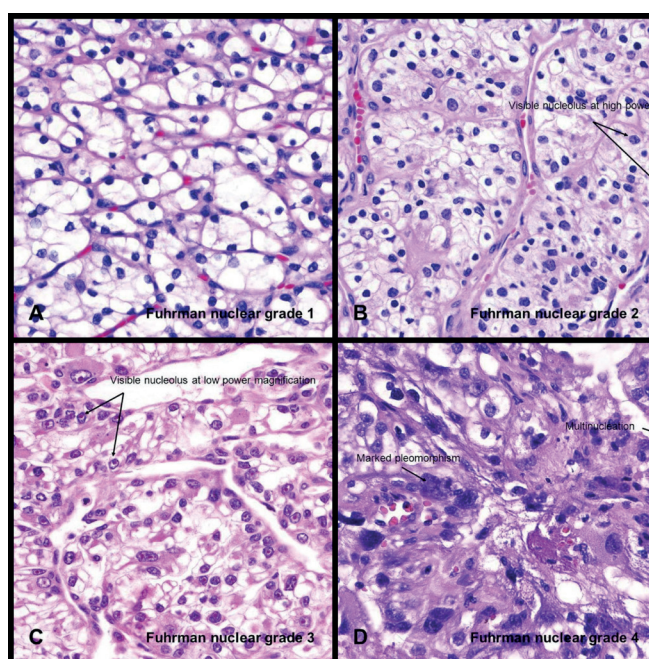


Figura 13. Grado nuclear de Fuhrman.

### 1.5.3 Clasificaciones de nivel del trombo tumoral

Las clasificaciones que determinan el nivel del extremo cefálico del trombo tumoral, son principalmente clasificaciones anatómicas y quirúrgicas. El estudio del nivel del trombo es crucial tanto por su implicación pronóstica como para una adecuada planificación preoperatoria, pues cada nivel requerirá distintas maniobras quirúrgicas que influirán en resultados peroperatorios y globales. Existen distintas clasificaciones para la estadificación quirúrgica, siendo las más consistentes la clasificación de la Clínica Mayo, la clasificación de Novick y la de la Universidad de Miami (Tabla 8) (140–143). La más utilizada actualmente es la clasificación de la Clínica Mayo que estratifica el nivel del trombo en 5 categorías; nivel 0: trombo limitado a la vena renal (VR), nivel I: trombo a menos de 2cm desde la confluencia de la VR y la VCI, nivel II: trombo a más de 2cm de la confluencia de la VR y la VCI sin alcanzar las venas hepáticas, nivel III: trombo en VCI intrahepática, y nivel IV: trombo supradiafragmático (Figura 14).

Además de la implicación en la planificación quirúrgica, la presencia de un trombo tumoral en la vena renal, VCI o aurícula derecha es un factor pronóstico negativo para la SCE (144). Existen controversias de la implicación pronóstica del nivel craneal del trombo, con estudios recientes que abogan por SCE a 5 años dependiente de la extensión venosa de 97%, 71%, 54%, 55% y 39% para niveles 0-IV, respectivamente (145). El sistema TNM actual divide en 3 categorías al nivel de la extensión venosa: T3a vena renal, T3b VCI infradiafragmática y T3c VCI supradiafragmática, siendo tanto una clasificación anatómica como pronóstica.

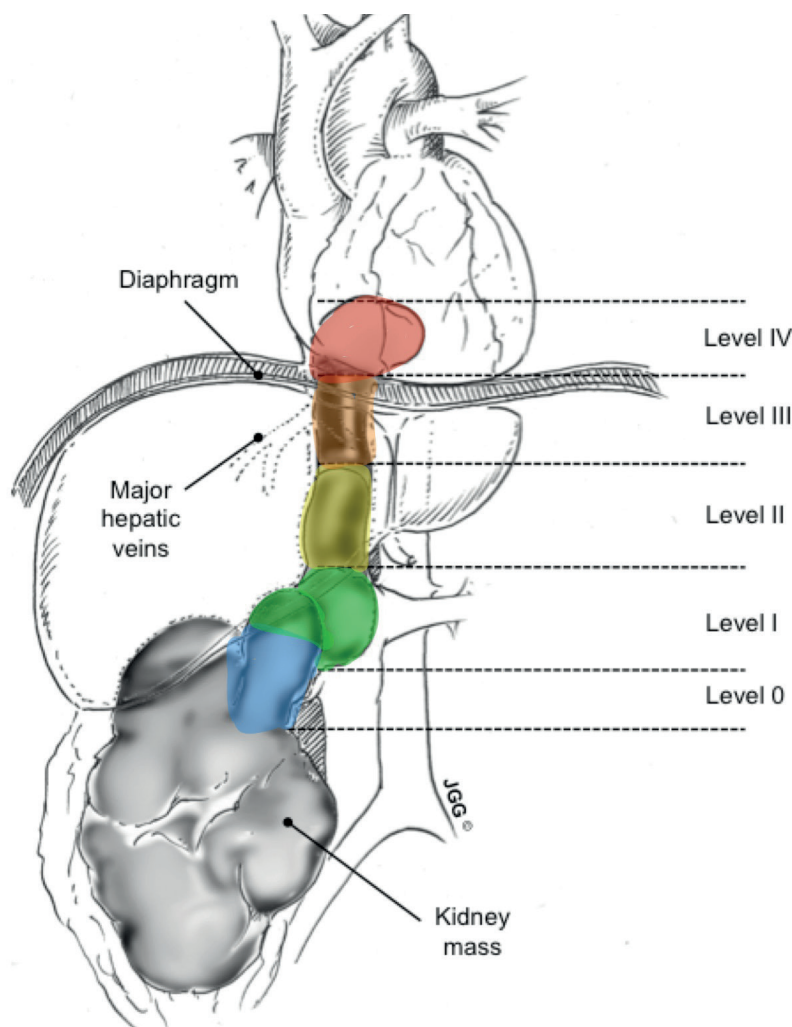


Figura 14. Clasificación del nivel del trombo de la Clínica Mayo (140).



Tabla 8. Clasificaciones de nivel de trombo tumoral: Neves, Novick, Hinman, Robson y TNM.

Referencia anatómica	Clínica Mayo <sup>140</sup>	Novick <sup>141</sup>	Miami <sup>142</sup>	Hinman <sup>143</sup>	Robson <sup>134</sup>	TNM <sup>136</sup>
VR	0	I	I	I	IIIA	T3a
VCI <2cm desde VR	I	II	II			T3b
VCI >2cm desde VR, inferior a venas hepáticas	II					
VCI retrohepática	III	III	IIIa	II		
Bajo el nivel de la confluencia de la VHM			IIIb			
A nivel de la confluencia de la VHM			IIIc			
Por encima de la confluencia de la VHM				III		T3c
VCI supradiafragmática	IV	IV				
supradiafragmática infra-atrial			IIId			
supradiafragmática intra-atrial			IV			

\*VR: vena renal, VCI: vena cava inferior, VHC: vena hepática media.

## 1.6. Factores Pronósticos y Predictivos

Para mejorar los resultados del manejo del CCR es vital su detección en estadios precoces, identificar marcadores que nos orienten en el pronóstico y respuesta a los diferentes tratamientos, y avanzar en el desarrollo de terapias sistémicas más efectivas. Los marcadores pronósticos proporcionan información prospectiva de la evolución del paciente. Dependen exclusivamente de las características de la enfermedad sin verse afectados por la intervención terapéutica, y así poder guiar las decisiones de tratamiento. Son métodos de predicción sencillos, sensibles y reproducibles en cualquier situación clínica. El objetivo de estos marcadores es definir el pronóstico individual y poder incluir a cada paciente en una categoría clínica que permitan asignar el tratamiento necesario. Los factores predictivos, por el contrario, estiman la probabilidad de respuesta de la enfermedad a un tratamiento, muchos de los cuales también comparten propiedades pronósticas. Las decisiones clínicas en la actualidad se fundamentan en los factores pronósticos y predictivos, ampliamente estudiados en el CCR. La incorporación rutinaria de estos factores en la práctica clínica requiere simplificar su determinación y confirmar su validez. La definición de los marcadores pronósticos procede de estudios retrospectivos, gracias a los cuales, se definen factores de la enfermedad con implicación en la recidiva de la enfermedad, SCE y supervivencia global (SG). Es necesario, ante resultados controvertidos de series retrospectivas, validar dichos marcadores en estudios prospectivos.

Dichos factores se pueden dividir en cuatro grupos: anatómicos, clínicos, histológicos y moleculares. Con el uso de distintos factores se han desarrollado nomogramas y algoritmos pronósticos y predictivos, facilitando la toma de decisiones en el CCR.

### 1.6.1 Anatómicos

Los factores anatómicos son aquellos relacionados directamente con el tamaño tumoral, la extensión local del tumor, su extensión ganglionar y metastásica. Descritos previamente, son recogidos en la clasificación TNM y en su conjunto definen el estadio tumoral, siendo el factor pronóstico más importante en la evolución del paciente con CCR (146–148).

#### 1.6.1.a Tamaño tumoral

El tamaño tumoral ha sido modificado en las últimas dos revisiones del TNM, con sub-clasificaciones en <4cm-T1a, de 4-7cm-T1b, de 7-10cm-T2a y >10cm-T2b en la actua-

lidad. La implicación del tamaño tumoral no sólo condiciona el pronóstico, también define el límite para decidir un tratamiento quirúrgico radical frente al tratamiento conservador, con la cirugía ahorradora de nefronas. Existe disparidad entre diversos estudios publicados entre la supervivencia de tamaños tumorales menores de 7cm. Un estudio multicéntrico europeo situó el punto de corte pronóstico en un tamaño tumoral de 5,5cm con SCE a 5 años de 93% frente a 80% entre los tumores menores o mayores de 5,5cm, respectivamente (149). El uso de la cirugía parcial en tumores T1b ya está validado por estudios que demuestran resultados oncológicos similares a la cirugía radical en este subgrupo de pacientes, siendo la cirugía parcial la recomendada por las guías clínicas para todos los tamaños menores de 7cm (T1a-T1b) siempre que sea quirúrgicamente factible (150,151).

#### 1.6.1.b Extensión tumoral

La extensión tumoral engloba tanto la extensión local (afectación de cápsula renal, de sistema colector, de glándula suprarrenal), la extensión venosa, la afectación linfática y las metástasis a distancia.

Una de las debilidades del actual TNM son las que aplican a la extensión local de la enfermedad. La afectación adrenal fue reclasificada a un mayor T por su implicación en peor pronóstico pasando a ser en la actualidad un T4, estadio IV. La afectación grasa en T3a, no hace diferencias entre la infiltración perirrenal y la infiltración grasa del seno, con implicaciones pronósticas dispares demostradas en series publicadas (148,152).

#### 1.6.1.c Afectación vascular

El tropismo por la diseminación a través del sistema venoso es característico en el CCR, aunque se desconoce el mecanismo molecular responsable de la invasión venosa. El 50% de los casos con extensión venosa presentan trombo tumoral limitado a la vena renal y en un 10-25% la extensión de éste sobrepasa las venas suprahepáticas llegando a alcanzar la auricular derecha. La presencia de trombo tumoral en el sistema venoso es considerado factor de mal pronóstico, existiendo a día de hoy cada vez menor debate en la implicación del nivel del trombo en los resultados globales. Varios informes destacaron la necesidad de cambiar el sistema de estadificación TNM 2002 ante diferencias en supervivencia para la afectación venosa limitada a la vena renal (153,154). Ampliamente estudiado en la literatura, el nivel del trombo determina una menor SCE, estratificado en tres subgrupos en la actualización de TNM 2009 y validado por cohortes multi-institucionales incluida nuestra serie del presente estudio (155,156). La implicación de la extensión venosa como marcador pronóstico independiente ha sido dudosa, con resultados contradictorios en la literatura. Del mismo modo, Ficarra y cols. describen la importancia de la invasión venosa y su impacto negativo en el pronóstico cuando existía una infiltración grasa perirrenal concomitante (157). Al Otaibi y cols. publicaron resultados no significativos de la implicación del nivel del trombo en la SCE o SG, pero sí demostró tasas de recurrencia mayores en pacientes con extensión venosa, 64%, confirmado previamente por Zisman y cols. demostrando el pronóstico negativo del trombo tumoral (158,159). Muy pocos estudios han sugerido que el pronóstico se puede determinar mediante el estadio patológico o invasión de la pared microscópica de VCI, en lugar de la extensión del nivel cefálico, incluido como T3c en la última revisión TNM con peor pronóstico agrupándose con niveles supradiaphragmáticos (160,161).

#### 1.6.1.d Afectación linfática

Se ha confirmado la invasión ganglionar como un factor pronóstico independiente. La linfadenectomía en el CCR localizado no es obligada ante la ausencia de enfermedad ganglionar en las pruebas de imagen, si bien en caso de su realización sí son relevantes el número de ganglios afectados, su localización y su tamaño. Se ha demostrado un aumento en supervivencia ante la realización de una linfadenectomía retroperitoneal extensa. En la actualidad, la presencia de variables clínicas desfavorables sugieren la indicación de linfadenectomía en casos de alto riesgo, ante el creciente uso de nomogramas como el reciente descrito por Babaian y cols. (162,163).

#### 1.6.1.e Metástasis a distancia

Dentro de la enfermedad metastásica hemos de considerar varios factores pronósticos: el intervalo libre de enfermedad entre el diagnóstico y la aparición de metástasis, el número y localización de las mismas y la resecabilidad de la enfermedad metastásica. En ausencia de metástasis, el abordaje quirúrgico radical, incluida la escisión del trombo tumoral y linfadenectomía en casos localmente avanzados, sigue siendo el único tratamiento curativo, lo que representa la única posibilidad de supervivencia a largo plazo en pacientes con CCR. El manejo óptimo de los pacientes con CCR y metástasis sincrónicas es incierto. El papel de la cirugía en enfermedad metastásica ha sido estudiado con tasas de SCE a 5 años para los pacientes tratados con resección completa de enfermedad metastásica, resección incompleta y tratamiento sistémico de 49%, 24% y 9%, respectivamente (164). Haferkamp y cols. afirmaron que los pacientes con enfermedad localizada (N0M0) tuvieron mayor supervivencia que aquellos con enfermedad avanzada (M1), con SCE de 51,7 meses y 10,7 meses, respectivamente. La localización múltiple o única de las metástasis en el CCR ha sido contemplado, existiendo la teoría de un mejor pronóstico de las metástasis pulmonares (165–167). Los resultados de la nefrectomía citorreductora, en la era de la inmunoterapia o en la actualidad con antiangiogénicos, así como la tasa de complicaciones, abogan por una actitud quirúrgica agresiva como pilar de tratamiento en los casos con enfermedad metastásica y buen estado funcional (167–169).

El peor pronóstico de la enfermedad a distancia es claro, pero su asociación con la extensión vascular también ha de ser considerada. En un subanálisis de la presente cohorte, se analizó el impacto de la extensión de las metástasis en la supervivencia de pacientes sometidos a NR con trombectomía. La presencia de metástasis a distancia fue predictor de SCE, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la localización de metástasis. Los datos del consorcio indicaron que la participación venosa no se correlacionó con la extensión linfática o las metástasis sincrónicas. La SCE a 5 años de pacientes con extensión venosa que asocian enfermedad a distancia fueron de 52% frente a 21% para M0 y M1 respectivamente, con resultados similares a otras series publicadas con tasas de supervivencia a 5 años de 40-65% y 7-28% (165,170–172). Varios estudios han mostrado que las metástasis impactan negativamente en la supervivencia, independientemente del nivel del trombo tumoral (173).

### 1.6.2 Clínicos

La presentación clínica en un estadio inicial permite la realización de cirugía radical. La decisión de realizar tratamiento quirúrgico está fundamentada en factores anatómicos y clínicos, que definen la resecabilidad del tumor. Aunque ni el sexo, ni la edad, ni la raza han de-

mostrado tener un impacto pronóstico, sí se ha descrito una mayor recurrencia en pacientes más jóvenes y un mejor pronóstico en las mujeres. La presencia de síntomas al diagnóstico también constituyen un factor de mal pronóstico, sobre todo una pérdida de peso superior al 10%. El estado funcional es la variable clínica más importante, sobre todo en la enfermedad metastásica, en relación con la supervivencia, con los resultados perioperatorios y con la respuesta a tratamientos sistémicos (102,168,169).

Dentro de los parámetros clínicos, los análisis de laboratorio tienen relación como factores predictivos que se asocian entre sí en los modelos pronósticos integrados (102,103).

#### 1.6.2.a Sintomatología

La forma de presentación es considerada pronóstica en el CCR, agrupadas en tres categorías según la clasificación de Patard, la presentación es dividida en incidental-asintomáticos, síntomas locales aislados y síntomas sistémicos (104). Lee y cols. analizaron 721 pacientes con 51% de ellos con diagnóstico incidental, donde la presentación sintomática fue marcador pronóstico independiente tanto de periodo libre de enfermedad (PLE,  $p < 0,001$ ) como de SCE ( $p < 0,005$ ). La presentación sintomática se correlacionó con una histología agresiva y la enfermedad avanzada (96). Varios estudios, han demostrado que la forma de presentación clínica tiene implicaciones pronósticas en el CCR (105,106). Tsui y cols., en la revisión de 633 casos consecutivos sometidos a NP o radical por CCR, describieron que los tumores sintomáticos presentaban mayor estadio tumoral y grado nuclear de Fuhrman, con menor SCE a 5 años y una mayor tasa de recurrencia local y a distancia en comparación con los pacientes asintomáticos. Al estratificar por estadios, no hubo diferencias en SCE entre los tumores incidentales y sintomáticos en estadios I-III, con una diferencia significativa para estadio IV atribuible a una mayor proporción de sintomáticos en esta categoría (98). Un estudio Islandés actualizado en 2005, encontró que el CCR sintomático presentaba mayor MCE, tras corregir el análisis por edad, hemoglobina, estadio, y grado nuclear. Sin embargo, la implicación pronóstica y predictiva estima peores resultados para los síntomas sistémicos-S3, con resultados controvertidos ante la presentación de síntomas locales-S2 (174). La única serie que ha logrado demostrar diferencias ante S2 fue la validación externa de la clasificación de Patard, informando tanto S2 y S3 como marcadores predictivos independientes de supervivencia (105).

Pak y cols., con datos de la presente tesis doctoral pertenecientes al consorcio internacional de cáncer renal con trombo en cava, han sido los primeros en investigar la implicación pronóstica de la forma de presentación en pacientes sometidos a NR con tromboectomía. La presentación sintomática, en especial los síntomas sistémicos, se asoció con peores resultados perioperatorios, incluyendo mayor sangrado y mayor tasa y grado de complicaciones Clavien. Los síntomas sistémicos, fueron factor pronóstico de peor SCE y SG en comparación con la detección incidental en el análisis univariante, no siendo significativo en el multivariante. Esto indica que la presencia de síntomas sistémicos se puede relacionar con un mayor estadio patológico (106).

#### 1.6.2.b Estado funcional

El estado funcional o performance status (PS) es reconocido como factor pronóstico independiente en el CCR tanto localizado como metastásico. El PS se puede definir tanto por

el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) como por la clasificación de Karnofsky-PS (tabla 9) (175,176). El PS al diagnóstico y en definitiva a la hora del tratamiento, quirúrgico o sistémico, determinan peores resultados quirúrgicos ante peor PS. Considerado factor pronóstico independiente, es un parámetro incluido en diversos nomogramas predictivos de CCR (98,103,177).

*Tabla 9. Clasificaciones del estado funcional.*

Escala Funcional ECOG/OMS <sup>173</sup>	
0	Actividad normal, sin limitaciones
1	Limitación de actividades que requieren un gran esfuerzo físico. Capaz de realizar trabajos ligeros
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. No puede realizar trabajos aunque sean ligeros. Permanece levantado más del 50% del día
3	Limitación en las actividades de autocuidado. Sintomático. Confinado a vida de cama-sillón más del 50% del día
4	Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización. Encamado la mayor parte del día
5	Exitus

Escala Funcional de Karnofsky-Índice de Karnofsky <sup>174</sup>	
100	Asintomático, Sin evidencia de enfermedad
90	Capaz de realizar actividad normal. Signos o síntomas menores de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos síntomas o signos de enfermedad
70	Incapaz de realizar actividad normal o trabajar. Se vale por sí mismo
60	Asistencia ocasional. Se hace cargo de la mayoría de sus necesidades
50	Considerable asistencia. Frecuentes cuidados médicos
40	Imposibilitado. Requiere cuidados especiales y asistencia
30	Gravemente imposibilitado. La hospitalización está indicada aunque la muerte no es inminente
20	Muy enfermo. Precisa hospitalización. Requiere tratamiento de soporte activo
10	Moribundo
0	Exitus

#### 1.6.2.c Otros marcadores clínicos

También se ha de considerar una serie de parámetros de laboratorio que pueden tener una relación negativa con el pronóstico: la hipercalcemia, la hipoalbuminemia, los valores de VSG y proteína c-reactiva (PCR), los niveles de LDH y de fosfatasa alcalina, la presencia de anemia, neutrofilia y trombocitosis (102,178). La existencia de trombocitosis es considerada como factor pronóstico independiente. Bensalah y cols. encontraron una relación directamente proporcional de la trombocitosis con el tamaño tumoral, la invasión ganglionar, la existencia

de metástasis y el grado nuclear de Fuhrman, e inversamente proporcional a la supervivencia, estableciendo el punto de corte con peor pronóstico en un nivel de plaquetas mayor de 450.000/mm<sup>3</sup> (179). Su uso aislado como marcador predictivo carece de utilidad clínica por lo que ha de asociarse con otros parámetros de la enfermedad en los nomogramas, validado en los modelos predictivos de Heng para el CCR metastásico (CCRm) (103). Existen múltiples estudios que evalúan otras variables con el objetivo de determinar su influencia en la evolución de la enfermedad. Una pérdida de peso mayor del 10% o una neutrofilia en el hemograma, son considerados factor independiente por algunos autores. Por último, con menor peso, variables como la anemia, la disfunción hepática, un incremento de VSG y fosfatasa alcalina, un estado nutricional deficiente, tienen influencia en la evolución y respuesta de la enfermedad.

### ***1.6.3 Histológicos***

El grado tumoral, siendo el sistema de clasificación de Fuhrman el más utilizado, es el segundo factor pronóstico independiente más importante después del estadio tumoral (180). Se han de considerar los distintos subtipos histológicos, la presencia de necrosis y el rasgo sarcomatoide entre los factores anatomopatológicos que influyen en el pronóstico del CCR, sin olvidar la invasión microscópica vascular.

El grado nuclear de Fuhrman determina de manera independiente la supervivencia con estimaciones de SCE a 5 años que varían ampliamente en las distintas series publicadas, de 50-100%, 30-94%, 10-80% y 6-66% para grados 1 a 4, respectivamente (76). Es importante considerar que el estudio histológico presenta variabilidad interobservador, siendo el grado nuclear sensible a estas variaciones entre las distintas series de CCR. A pesar de la disparidad de datos, el grado nuclear ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en estudios multivariantes (181).

En cuanto al subtipo histológico, el CCRcr ha sido considerado clásicamente el de mejor pronóstico. Estudios actuales presentan supervivencias similares en los distintos subtipos cuando se ajusta para grado y estadio. Los subtipos con peor pronóstico son el carcinoma de ductos colectores de Bellini, el carcinoma medular y el subtipo CCRp tipo 2. En resumen, Dall'Oglio sitúa la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en el 76,6% para CCRc, 71,2% CCRcr y 72,7% para CCRp, con 26,9% ante la diferenciación sarcomatoide y 27% ante la invasión microvascular (180,182-184). La SCE a 5 años desciende del 75% en ausencia de necrosis hasta el 36% ante su aparición en el estudio histológico (185). La presencia de necrosis se asocia a mayor tamaño tumoral, a afectación ganglionar y metástasis, así como a grados indiferenciados y peor estado funcional.

### ***1.6.4 Moleculares***

Dentro del estudio molecular, se han descrito asociaciones entre la expresión de distintos marcadores moleculares y su asociación con otros factores pronósticos, clínicos o patológicos, ya establecidos. Actualmente han demostrado ser factores pronósticos independientes para el CCR el CAIX, VEGF, el factor de proliferación Ki67 y el regulador del ciclo celular p53. La CAIX se expresa en más del 80% de los CCR primarios y metastásicos, a diferencia del riñón normal, considerándose por lo tanto factor de mal pronóstico (186). La expresión de VEGF se asocia a un mayor tamaño tumoral, mayor grado nuclear y a la invasión microvascular



(187,188). Un estudio evaluó si la expresión de VEGF se correlacionaba con el nivel del trombo en aquellos casos de CCR con extensión venosa (189). La expresión se encontraba elevada de manera similar en todos los niveles de extensión venosa, no demostrando relación entre la expresión molecular de VEGF y el trombo tumoral. El factor de proliferación celular Ki-67 se asocia con fenotipos agresivos y predice una mayor tasa de recurrencia, considerado factor pronóstico independiente en múltiples tumores sólidos (190). Se han descrito varios marcadores moleculares asociadas con la evolución y pronóstico del CCR, que se resumen en la tabla 10 (147,191,192).

El desarrollo de nuevos tratamientos, basados en dianas terapéuticas, ha estimulado la búsqueda de marcadores moleculares, los cuales ayudarán a estratificar el riesgo de los distintos CCR. Estos marcadores podrán jugar en un futuro un papel importante en la práctica clínica, seleccionando de manera individual tratamientos dirigidos para los mecanismos moleculares sensibles de cada tumor.

### ***1.6.5 Factores predictivos***

Predecir el pronóstico propio de la enfermedad así como su respuesta a una intervención terapéutica permite adecuar el protocolo clínico para cada perfil de paciente. Se conocen en la actualidad múltiples factores, compartiendo algunos de ellos cualidades pronosticas y predictivas, implicados en la respuesta de la enfermedad. Los factores con repercusión clínica se pueden agrupar en:

- Relacionados con el paciente: edad, estado funcional, síntomas, síndromes paraneoplásicos, estado nutricional (IMC, albúmina, pérdida ponderal) y comorbilidades (índice de comorbilidades de Charlson).
- Relacionados con el tumor: estadio patológico, tamaño tumoral, grado de Fuhrman, subtipo histológico, necrosis, patrón sarcomatoide, invasión microvascular.
- Relacionados con parámetros de laboratorio: aumento de LDH, hipercalcemia, anemia, trombocitosis, aumento VSG, PCR, hipoalbuminemia.
- Relacionados con la intervención terapéutica: toxicidad, efectos secundarios, CPO, sangrado, dolor, abordaje quirúrgico, control en unidad de cuidados intensivos, cirugía reconstructiva vs exéretica.

La precisión de predicción de un factor aislado es limitada, por ello la combinación de factores permite a través de algoritmos matemáticos establecidos mejorar la exactitud predictiva. En 1988, Elson y cols. fueron pioneros en el enfoque de un modelo multivariante en la predicción de la MCE en el CCR avanzado combinando los parámetros de ECOG, tiempo desde el diagnóstico, número de metástasis, tratamiento citotóxico previo y pérdida de peso (193). Una década después el grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) dirigido por Motzer identificó, en una cohorte de 670 pacientes con enfermedad metastásica, cinco predictores de mortalidad (estado funcional de Karnofsky, LDH, anemia, hipercalcemia y antecedente de nefrectomía) (102). La clasificación de Motzer se trata de un modelo pronóstico basado en una puntuación de los 5 factores de riesgo, estratificando a los pacientes en grupos de bajo riesgo (0), riesgo intermedio (1-2) y alto riesgo (3-5). Estos criterios han ido evolucionando con el

Tabla 10. Implicación pronóstica de marcadores moleculares, asociación con otros factores pronósticos establecidos.

	Histología	Estadio	Tamaño	Necrosis	Grado	Metástasis	Pronóstico	PLP	SG	Respuesta tto	Otros
Neutrofilia								+	+	Menor respuesta IL-2	
PCR						+			+		
VHL						+		+	+	Predice respuesta a terapias diana	
HIF- $\alpha$	CCRc								+	Predice respuesta a sunitinib	
VEGF	CCRp	+	+	+	+			+		Predice respuesta a sunitinib	Predictor de invasión microvascular
CAIX	CCRc		+			+	+	+			
pS6						+			+	Predice respuesta a temsirolimus	
PTEN		+							+	Predice respuesta a inhibidores mTOR	
p53	CCRp					+					
Ki-67						+		+	+		
Survivina	Todos los subtipos				+						Predictor de enfermedad agresiva
Vimentina	CCRc, CCRp						+				
Fascina	Patrón sarcomatoide	+	+			+					
MMP	no células claras				+				+		Predictor de enfermedad agresiva
IMP3	Patrón sarcomatoide	+		+		+		+			Predictor de invasión linfática

Abreviaturas: PLP, periodo libre de progresión; SG, supervivencia global; PCR, proteína c-reactiva



estudio de la enfermedad metastásica. En 2002, época de la inmunoterapia con interferón (INF), se modificó el criterio de antecedente de nefrectomía por el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del INF (194). En 2005, Mekhail y cols. sugirieron varias modificaciones de los criterios pronósticos de Motzer, incluyendo la localización de metástasis, en la misma línea que Escudier y cols. que describieron la importancia de el número de localizaciones metastásicas como criterio predictivo (195,196). Pero la realidad, es que ninguno de los modelos ni sus modificaciones han sido validados formalmente, por lo que desconocemos su precisión e impacto en la toma de decisiones clínicas.

El grupo de inmunoterapia Francés sugirió un modelo pronóstico en pacientes tratados con inmunoterapia, Identificó cuatro variables que se asociaron significativamente con la progresión, incluyendo presencia de metástasis hepáticas, intervalo hasta aparición de metástasis, >1 localización metastática y neutrofilia. Recientemente, Heng y cols. reproduciendo la metodología del modelo de Motzer pero en pacientes tratados con terapias diana, han descrito un modelo pronóstico basado en 6 criterios (hemoglobina, calcio, estado funcional de Karnofsky, tiempo desde el diagnóstico al inicio de tratamiento, neutrofilia y trombocitosis) (103). Dicho modelo ha demostrado tras su validación interna, una precisión del 73% en la predicción de mortalidad en el tratamiento con antiangiogénicos, confirmando un c-index en la validación externa de 0,71 (197).

Todos los modelos pronósticos mencionados se aplican en el CCRm. Los modelos desarrollados para la enfermedad localizada también son múltiples. Incluyen entre otros, el sistema de estadificación integrado (UISS) de la Universidad de California Los Angeles (UCLA) que predice la SCE en todos los estadios del CCR (198). Este modelo se basa en el estadio TNM, el grado de Fuhrman, y ECOG, habiendo sido ampliamente probado y validado con una capacidad predictiva del 58-86%. Múltiples modelos predicen el pronóstico existiendo algoritmos preoperatorios y postoperatorios, siendo el grado de Fuhrman y el estadio patológico T, los criterios más repetidos en los numerosos nomogramas. Existen modelos multivariantes como el UISS, la puntuación modificada de Glasgow (mGS), el nomograma de Kattan, el BioScore, y la puntuación SSIGN (estadio, tamaño, grado, necrosis) que tienen una capacidad predictiva mayor que la estadificación TNM de manera aislada, c-index 73-82% (178,198-202).

Hasta la fecha, sólo han sido descritos tres nomogramas para la predicción de supervivencia y mortalidad perioperatoria (MPO) en pacientes con CCR con extensión venosa. Martínez-Salamanca desarrolló un modelo predictivo de MPO y supervivencia con 1086 pacientes del consorcio internacional de cáncer renal con extensión venosa. Con el uso de tres variables preoperatorias (edad, sexo y nivel de trombo tumoral), dicho modelo, predice la probabilidad de MPO y la SG con una precisión del 78% y 67% respectivamente (203). Posteriormente en 2014 Nakayama y cols. diseñaron una escala de riesgo para pacientes con extensión venosa, que predice la SCE con cuatro variables preoperatorias, nivel del trombo, presencia de metástasis, elevación de LDH y elevación de PCR. Con un c-index del 0,80, el modelo no ha sido validado y fue calculado en una cohorte de tan solo 61 pacientes, poniendo en duda su precisión (204). El último modelo que sopesa el pronóstico de la invasión venosa ha sido recientemente publicado por Haddad y cols. y se limita a niveles suprahepáticos (III-IV) (205). Analiza tanto la probabilidad preoperatoria de la SG cómo la predicción de CPO (figura 15). Estimado con una cohorte de menos de 200 pacientes, es hasta la fecha junto con el nomograma del consorcio internacional de trombo en cava, los únicos modelos matemáticos que estiman el pronóstico en el escenario clínico del CCR con trombo tumoral.

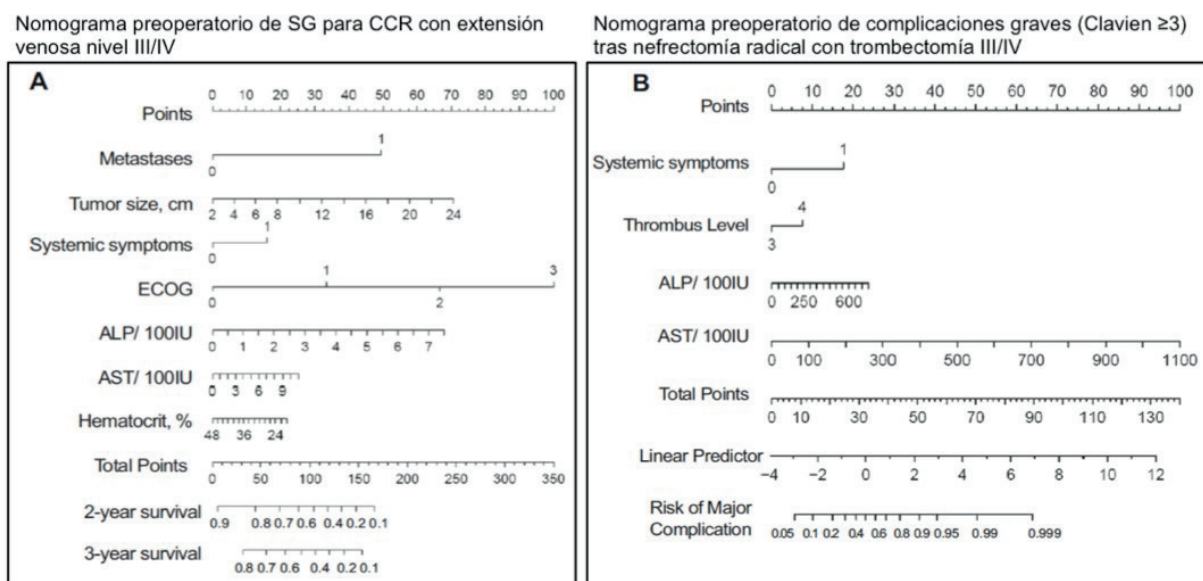


Figura 15. Nomograma de SG y complicaciones perioperatorias en CCR con extensión venosa nivel III/IV, Haddad.

A pesar de su capacidad pronóstica y de tratarse de modelos validados, ningún nomograma es 100% exacto. La asociación de parámetros moleculares que añadan información de la heterogeneidad biológica del CCR podrían ayudar a mejorar un pronóstico individualizado, con el fin de guiar la toma de decisiones clínicas según el riesgo estratificado.

Los resultados perioperatorios impactan en los resultados globales de manera directa influyendo en la MPO y de manera indirecta en la recuperación, tolerancia a tratamientos adyuvantes y enfermedad residual (márgenes positivos o enfermedad irresecable). Existe una tendencia a la evaluación de la importancia de los factores quirúrgicos y los cuidados perioperatorios en los resultados globales de la enfermedad.

## 1.7 Tratamiento

### 1.7.1 Tratamiento de la enfermedad localizada

El aumento en uso del diagnóstico por imagen ha incrementado la incidencia de CCR a expensas de la enfermedad localizada. Las MRP (menores de 4cm), representan el 48-66% de los casos al diagnóstico. Los tratamientos del CCR localizado incluyen diversas opciones aceptadas por las guías clínicas, incluyendo la cirugía ahorradora de nefronas, la NR, técnicas ablativas y la vigilancia activa (tabla 11).

#### 1.7.1.a Vigilancia activa

Las MRP son diagnosticadas con relativa frecuencia en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades. El 20% de las MRP son benignas, teniendo un alto porcentaje de ellas tasas de crecimiento lento y con una escasa tendencia a metastatizar (206,207). Los pacientes candidatos a un manejo expectante de las MRP, son aquellos con un mayor riesgo de morbilidad y MPO, con esperanzas de vida limitadas o múltiples comorbilidades. Estas cuestiones son importantes argumentos para apoyar un periodo de vigilancia inicial en pacientes seleccionados donde los riesgos de tratamiento superen a los riesgos de la enfermedad.

Tabla 11. Manejo de las masa renales de pequeño tamaño

Tratamiento	Ventajas	Inconvenientes
Nefrectomía radical	Beneficio oncológico demostrado, acceso laparoscópico gold-standard	Aumento de riesgo de insuficiencia renal y eventos cardiovasculares
Nefrectomía parcial	Beneficio oncológico similar a la nefrectomía radical, preservación de parénquima renal con ahorro de nefronas, casos seleccionados acceso laparoscópico/robótico	Mayor riesgo de complicaciones perioperatorias (hemorragia, fistula urinaria), casos complejos cirugía abierta
Terapias ablativas	Tratamientos mínimamente invasivos, posibilidad de retratamiento	Resultados oncológicos a largo plazo no demostrados, tasas de recurrencia local mayores que la cirugía, cirugía de rescate compleja, parámetros radiológicos de respuesta/recidiva en estudio, limitado por tamaño tumoral <3,5cm
Vigilancia activa	Opción de tratamiento ante pacientes con alta morbilidad, tratamiento diferido según la historia natural de la MRP, estimación de tasas de crecimiento y metástasis bajas	Resultados oncológicos a largo plazo no demostrados, requiere seguimiento estrecho, series publicadas sesgo en la selección ante MRP sin confirmación histológica

La mayoría de los estudios publicados sobre la evolución de MRP se basan en series retrospectivas, de pocos pacientes y con medianas de seguimiento cortas. En un metaanálisis que incluyó un total de 234 MRP, Chawla y cols. describieron masas de 2,6cm (rango 1,73 - 4,08cm) con una tasa de crecimiento de 0,28cm/año (rango 0,09 - 0,86 cm/año). La mediana de seguimiento fue de 34 meses con desarrollo de metástasis en el 1% de los pacientes en protocolos de vigilancia activa (208). Las masas de crecimiento rápido, aquellas que duplican su tamaño en un año (206), fueron intervenidas. El tamaño del tumor inicial no predijo la tasa de crecimiento global ( $p=0,46$ ), pero se ha de considerar que el 54% no tenían biopsia previa, obviando así la naturaleza benigna o maligna de algunas MRP del estudio. En general, los resultados favorables en pacientes sometidos a vigilancia activa deben interpretarse como preliminares ante medianas de seguimiento cortas y cohortes heterogéneas.

Los factores pronósticos de progresión han de ser investigados para la selección adecuada de qué tumores son potenciales candidatos a protocolos de vigilancia activa. Sólo alrededor del 20 al 25% de las MRP demuestran características agresivas en su evolución. El tamaño tumoral como factor predictivo es controvertido demostrando resultados contradictorios en la literatura, sin embargo la asociación de un mayor grado nuclear de Fuhrman y estadio patológico en tumores >3cm si se ha correlacionado (207,209). Estudios recientes indican que entre los CCR de 3-4 cm de tamaño, 14-26% son de alto grado (grado 3 ó 4) y 12-36% invaden la grasa perirenal (pT3a), con un 6-8% de progresión a enfermedad metastática (210). Klatte y cols. informaron, tras el análisis de 1208 pacientes intervenidos de nefrectomía por pT1a, una incidencia de M+ en rangos <1cm, 1-2cm, 2-3cm, 3-4cm de 7%, 6%, 5% y 8%, respectivamente ( $p=0,32$ ) (211).

La biopsia renal ha de ser obligada ante el inicio de una vigilancia activa para conocer la naturaleza biológica de la masa renal. Los pacientes deben ser aconsejados sobre el riesgo pequeño, pero no despreciable de la progresión tumoral durante el período de vigilancia y en su defecto la posible pérdida de oportunidad para la cirugía parcial. También han de ser informados de las limitaciones de la biopsia renal y la falta de evidencia a largo plazo. La vigilancia requiere de un riguroso seguimiento con pruebas de imagen. Una intervención quirúrgica diferida debe llevarse a cabo en los tumores que muestren un crecimiento rápido y por lo tanto puedan tener un mayor riesgo de progresión a enfermedad metastásica. Con la evidencia disponible, la observación de las MRP demuestra que la mayoría crecen lentamente con bajas tasas de progresión a metástasis. En la actualidad, un período inicial de vigilancia activa con protocolos de seguimiento por imagen, sólo se debe considerar en pacientes con masas renales <4 cm que se consideran no aptos para una intervención o con esperanza de vida limitada (por edad o comorbilidades), o ante un rechazo de tratamiento (212,213).

#### 1.7.1.b Nefrectomía parcial

El estándar de tratamiento para el CCR localizado ha evolucionado en las últimas décadas con la tendencia cada vez mayor hacia la cirugía conservadora. El tratamiento de masas menores de 4cm es la NP, y ha de considerarse en tumores de hasta 7cm, cT1b, siempre que sea quirúrgicamente factible. La NP preserva el parénquima sano, respetando la seguridad oncológica tras la escisión del tumor con márgenes de seguridad y en ocasiones enucleando la lesión (figura 16) (214,215). Las ventajas que brinda la NP son la preservación de la función renal, la prevención de la enfermedad renal crónica (ERC) y un sobre-tratamiento de las masas renales benignas. Existen indicaciones dónde la NP ha de ser imperativa ante lesiones en riñones únicos o cuando existan masas renales bilaterales (216). La NP presenta inquietudes a la hora de considerarla como tratamiento. Estas incluyen el riesgo de recurrencia ante la presencia de márgenes quirúrgicos positivos, la necesidad de clampaje durante el procedimiento ocasionando un daño celular secundario a la isquemia y las tasas de complicaciones derivadas de la cirugía reconstructiva tras la escisión, así como resultados oncológicos a largo plazo (217).

El riesgo de recidiva local en el riñón ipsilateral debido a la resección incompleta podría considerarse baja con la evidencia disponible. Las tasas de recurrencia tras la NP en la literatura son del 0-10%, siendo aún menores cuando se consideran las NP de pT1a recidivando tan sólo 1-3% (216,218). El análisis de los datos publicados revelan que el estudio anatómo-patológico

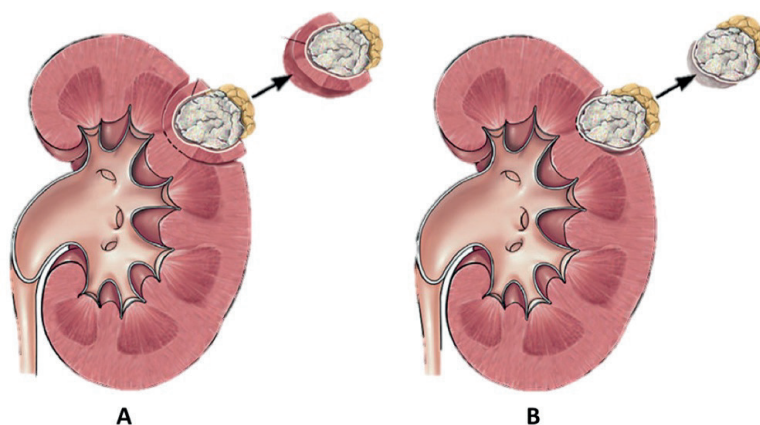


Figura 16. Cirugía conservadora: A Nefrectomía parcial, B Enucleación.

final de los márgenes tienen una significación clínica mínima y que un margen de tejido sano de tan sólo 1 mm puede ser suficiente para evitar la recurrencia y progresión de la enfermedad local (219). La enucleación simple del tumor representa márgenes de seguridad de 0mm, basándose en la presencia de un pseudocápsula tumoral intacta. Los resultados a largo plazo de series de enucleación de CCR han demostrado también ser seguras con tan sólo 1,9% desarrollando recurrencias locales (215).

Las técnicas quirúrgicas sufren un constante desarrollo con la tendencia hacia abordajes mínimamente invasivos. Tanto en los abordajes de cirugía abierta como en los laparoscópicos o robóticos, la necesidad de control del hilio renal obliga en la mayoría de los casos a clampar la entrada arterial y en ocasiones el hilio renal en bloque durante la exéresis y reconstrucción del lecho de la NP. Durante el desarrollo de las curvas de aprendizaje de las técnicas laparoscópicas existe preocupación con el tiempo de isquemia y el riesgo mayor de CPO tales como fistulas y hemorragia (220). Por lo tanto la decisión de realizar una NP abierta o NP laparoscópica depende de la experiencia del cirujano. El desafío técnico es resear completamente el tumor seguido de una renorrafia hemostática dentro de un tiempo de isquemia caliente limitada. Un reciente estudio prospectivo investigo la función renal bilateral por separado con gammagrafía MAG-3 antes y tras la cirugía parcial, valorando el flujo efectivo plasmático renal y el volumen del parénquima renal medido en el TC. Los autores pudieron demostrar que el punto de corte que produce daño renal irreversible fueron 25 minutos de isquemia caliente (221). El tiempo de isquemia caliente recomendado en la actualidad ha de limitarse a 20 minutos, independientemente del abordaje quirúrgico. Si se prevé un tiempo de isquemia mayor, se ha de preparar un campo de isquemia fría previo al inicio de la NP (222). Sin embargo, existe un cambio en la importancia del tiempo de isquemia en el desarrollo de IR terminal con el impacto secundario en eventos cardiovasculares y en la SG. Estudios volumétricos y análisis de comorbilidades, están virando el discurso hacia la importancia de la calidad del parénquima residual, en los que parece que el daño producido por isquemia es menor que el impacto del volumen de parénquima residual así como las comorbilidades que favorecen el desarrollo de una IR de origen médico a diferencia de la IR de origen quirúrgico por la exéresis tumoral y la isquemia intraoperatoria (223–225).

Las CPO de la NP a largo plazo derivan del desarrollo de IR. No obstante, las CPO más frecuentes en la cirugía parcial son la hemorragia y la fistula urinaria, con una prevalencia de 1,6% y 5%, respectivamente (226). Los resultados de CPO del estudio prospectivo aleatorizado fase III (EORTC 30904), comparando la NP y NR en 541 pacientes con tumores  $\leq 5$  cm y un riñón contralateral normal, concluyó una mayor tasa de CPO de la NP frente a la NR (hemorragia 3,1% NP, 1,2% NR; fistula 4,4% NP, 0% NR). Van Poppel y cols. describieron resultados oncológicos con tasas de recurrencia similares tanto en la NP como en la NR. En el análisis de la SG, se demostró un beneficio a favor de la NR con SG a 10 años de 81% frente a un 76% para NP ( $p=0,003$ ) (227). La causa más frecuente de muerte fue de origen cardiovascular. Con la presentación de estos datos, no dejando de ser provocativos, la indicación de NP sigue siendo el estándar en las MRP y en casos seleccionados de cT1b. Los resultados oncológicos a largo plazo que confirman la seguridad de la NP se resumen en la tabla 12 (214,228–238).

Las indicaciones de NP de acuerdo con las guías clínicas se dividen en las siguientes categorías (150,239):

- Absoluta (riñón único anatómico o funcional)
- Relativa (comorbilidades que justifiquen el desarrollo de IR, formas hereditarias de CCR)
- Electiva (CCR unilateral localizado con un riñón contralateral sano)



Tabla 12. Resultados oncológicos nefrectomía parcial.

	No. Pacientes	Tamaño tumoral (cm)	SCE a 5 años (%)	Recurrencia local (%)	Mediana seguimiento (m)
Beldegrun <sup>228</sup>	146	3.6	93	2.7	74
Herr <sup>214</sup>	70	3.0	97	1.4	120
Lau <sup>229</sup>	164	3.3	98	3	41
Filipas <sup>230</sup>	180	3.3	98	1.6	56
Delakas <sup>231</sup>	118	3.4	97.3	3.9	102
Pataud	314	2.5	97.8	0.8	62.5
Fergany <sup>232</sup>	400	4.2	89	3.5	44
Becker <sup>233</sup>	241	3.7	97.8	1.4	66
Pahernik <sup>234</sup>	715	3.0	98.5	3.3	81
Gill <sup>235</sup>	430	3.6	100	0.0	30
Permpongkosol <sup>236</sup>	85	2.4	91.4	2.4	40
Bollens <sup>237</sup>	39	3.2	100	0.0	15
Lane <sup>238</sup>	58	2.9	100	1.7	68

### 1.7.1.c Nefrectomía radical

El tratamiento quirúrgico radical es el tratamiento con mejores resultados de SCE en el CCR. La NR ya no es el tratamiento estándar para los tumores renales pequeños y debe limitarse a aquellos casos en que el CCR no es susceptible de cirugía conservadora. Los pacientes con lesiones renales de tamaño >7cm o aquellas localizadas anatómicamente en una situación quirúrgicamente compleja son candidatos a NR, ante la presencia de un riñón contralateral sano (134,240). La NR incluye la extirpación en bloque del riñón junto con la fascia de Gerota. La adrenalectomía se realizaba en tumores localizados en polo superior, habiendo sido modificadas dichas recomendaciones recientemente por la NCCN (241). Sin embargo, de acuerdo con una revisión sistemática reciente, la adrenalectomía debería considerarse en casos seleccionados con factores de riesgo de afectación suprarrenal como el estadio clínico T, la multifocalidad, la localización en polo superior y la presencia de trombosis venosa (242).

La linfadenectomía en el CCR es controvertida, y esta sólo indicada ante la presencia de adenopatías macroscópicas. Existe evidencia contradictoria con estudios que describen un incremento en la SCE en aquellos pacientes donde se realizó la linfadenectomía regional (243,244). En contrapartida, Joslyn y cols. no pudieron demostrar un beneficio en la SCE en aquellos CCR intervenidos de NR con linfadenectomía (245). Bloom y cols. en el ensayo EORTC 30881 incluyendo 732 pacientes N0M0 demuestran que la linfadenectomía asociada a la NR no aumentó la morbilidad o la mortalidad, pero no pudieron demostrar el beneficio en supervivencia (246). Esto se debe principalmente a la baja incidencia de metástasis ganglionares

(4%) detectadas en las linfadenectomías del ensayo clínico. Existen nomogramas que sugieren la realización de la linfadenectomía en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico donde la presencia de invasión ganglionar oscila entre 18-33%, siendo estos factores un alto grado nuclear de Fuhrman, extensión venosa, cT3, síntomas locales y la elevación de LDH (162,243,247).

La NR se puede realizar tanto por cirugía abierta como laparoscópica. La NR abierta puede ser realizada por un abordaje transperitoneal o extraperitoneal. La elección del acceso quirúrgico depende del tamaño, la posición del tumor y la experiencia del cirujano. Las indicaciones para la NR abierta son cada vez más reducidas e incluyen tumores renales de gran tamaño o localmente avanzados (248). Las complicaciones más frecuentes del abordaje abierto sin o con disección ganglionar son sangrado (6,5% vs. 9,4%), iatrogenia pleural (5,1% vs. 4,4%) e infección (5,7% vs. 5,2%). Las complicaciones menos comunes son la iatrogenia intestinal, la embolia en caso de trombo tumoral y el linfocelo (246).

En la actualidad el estándar de tratamiento ante la indicación de la NR, en T1-T2, es el abordaje laparoscópico. Los resultados oncológicos favorables para el acceso laparoscópico ya se han demostrado a largo plazo. Hemal y cols. evaluaron el resultado oncológico de 132 casos de NR laparoscópica. La SCE a 5 años en pT1a, pT1b y pT2 fue de 97,2, 86,3 y 82,2%, respectivamente (significativamente menor en pT2 que pT1a,  $p=0,008$ ). La supervivencia libre de recidiva a los 5 años para pT1a, pT1b y pT2 fue 97,2, 84,3 y 82,2%, respectivamente ( $<pT2$  que pT1a,  $p=0,02$ ) (249). Más recientemente, Berger y cols. han demostrado resultados oncológicos a largo plazo para el abordaje laparoscópico con una media 11,2 años de seguimiento. La SG, SCE y la tasa de supervivencia libre de recidiva a 10 años fueron 65%, 92%, 86%, respectivamente. Los autores concluyeron que los resultados oncológicos a largo plazo después de la NR laparoscópica para el CCR fueron comparables a la NR abierta (250).

La incidencia de CPO asociadas a la NR laparoscópica varía entre 6 a 13% en las series publicadas, y no difiere significativamente de las que se asocian con la cirugía abierta (251,252). En comparación con la cirugía abierta, la NR laparoscópica se asoció significativamente con menor sangrado, mejor control del dolor y un menor ingreso hospitalario. Las complicaciones más comunes están relacionadas con la lesión de los órganos adyacentes (2,4%) o el diafragma (0,7%). Las segundas complicaciones más frecuentes son complicaciones vasculares (2,2%), la conversión a cirugía abierta se produce en el 2,9% de los casos (220,253).

#### 1.7.1.d Terapias ablativas

La ablación de tumores renales se perfila como una alternativa mínimamente invasiva viable para el control local de los tumores de pequeño tamaño, en pacientes con tumores renales múltiples o con comorbilidades, no candidatos a cirugía. Las potenciales ventajas de los procedimientos ablativos incluyen una menor morbilidad, menor hospitalización, recuperación más rápida, la preservación de la función renal y la posibilidad de ofrecer tratamiento a los pacientes con un alto riesgo para la cirugía (254). Por otro lado, los pacientes deben asumir la necesidad de una vigilancia radiológica a largo plazo, a la espera de resultados sobre la eficacia no validada de las terapias ablativas. Las modalidades ablativas establecidas incluyen la crioablación (destrucción del tumor mediante ciclos de congelación y descongelación rápida) y la ablación por radiofrecuencia (RFA, coagulación del tumor mediante la conversión de las ondas de radiofrecuencia en energía térmica), las cuales se pueden realizar por vía abierta, laparoscópica, o por vía percutánea (255). El abordaje laparoscópico es de elección en los tumores anteriores y cuando se requiere la movilización de los órganos adyacentes. El abordaje percutáneo se reserva para los tumores posteriores y para los pacientes en mayor riesgo de cirugía.

Tabla 13. Resultados oncológicos de terapias ablativas en CCR

	Energía	No. Pacientes	Tamaño tumoral (cm)	Recurrencia local (%)	Metástasis (%)	PLE a 5 años (%)	SCE a 5 años (%)	Mediana seguimiento (años)
Psutka <sup>256</sup>	RFA	185	3	6,5	2,2	87,6	99,4	6,4
Georgiades <sup>257</sup>	CRIO	134	2,8	3	0	97	100	5
Ma <sup>258</sup>	RFA	52	2,2	5,8	0	94,2	100	5
Wah <sup>259</sup>	RFA	165	2,9	2,5	2	95,8	97,9	3,8
Kim <sup>260</sup>	CRIO	124	2,7	-	-	85	100	2,5
Ramirez <sup>261</sup>	RFA	79	2,2	3,8	0	93,3	100	4,9
Best <sup>262</sup>	RFA	142	2,4	3,7	1	91	-	4,5
Tanagho <sup>263</sup>	CRIO	267	2,5	-	-	83,1	96,4	3,3
Atwell <sup>264</sup>	RFA/CRIO O	222/163	1,8/2,4	3,2/2,8	1,9/0	93,2/95,6	-	3,2/1,8

La indicación de una terapia ablativa en el CCR ha de ser cuidadosamente contemplada, recomendándose la realización de una biopsia renal previa al tratamiento. Los tumores mayores de 4 cm y aquellos localizados cerca del hilio renal o del sistema excretor son contraindicaciones relativas para la ablación, ante un mayor riesgo de complicaciones (150). La preocupación principal en relación con las terapias de ablación térmica es la mayor tasa de recurrencia local en comparación con la escisión quirúrgica. Existen metaanálisis que describen tasas de recurrencia de 4,6%, 7,9%, y 2,7% para la crioablación, la RFA y la NP, respectivamente (209). A su vez, los procedimientos ablativos pueden impedir o complicar un rescate quirúrgico posterior debido a la fibrosis perirrenal producida por la ablación térmica. La eficacia oncológica a largo plazo de los procedimientos ablativos esta por demostrar, resumiendo la evidencia hasta la fecha en la tabla 13 (256–264).

### 1.7.2 Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada

#### 1.7.2.a Tratamiento quirúrgico del carcinoma de células renales con extensión venosa

Los CCR localmente avanzados tienden de manera característica a extenderse a través del sistema venoso, teniendo 50% de los casos trombo tumoral limitado a la vena renal y un 10-25% de los pacientes la extensión de éste sobrepasa las venas suprahepáticas llegando a alcanzar la aurícula derecha (265). En el caso del CCR con extensión venosa, la presencia de metástasis sincrónicas ocurre en el 29-55% de los casos (148). El tratamiento quirúrgico ha de ser indicado siempre en casos con enfermedad resecable y buen estado funcional (169,266). En el CCR en estadios localmente avanzados incluso con metástasis sincrónicas, la cirugía sigue ofreciendo los mejores resultados de supervivencia a la espera de estudios de nuevas moléculas en terapia neoadyuvante o en monoterapia (172,267).

El CCR con invasión del sistema venoso constituye un reto en el escenario quirúrgico para los urólogos. Una correcta evaluación preoperatoria



y la planificación de la cirugía con la participación de equipos multidisciplinares en casos determinados, es crucial para un buen resultado quirúrgico y oncológico.

### Consideraciones quirúrgicas

El objetivo principal de la intervención quirúrgica es la escisión completa del trombo tumoral, asociado a la NR, con la menor morbilidad posible. Varias técnicas quirúrgicas derivadas de otros procedimientos, como el trasplante hepático, el bypass veno-venoso (BVV) y el bypass cardiopulmonar (BCP), se han adaptado para la mejora de los resultados en casos de CCR con extensión venosa de niveles III-IV (268–270). El nivel del trombo determinará el planteamiento quirúrgico, siendo un procedimiento técnicamente complejo estando asociado con una morbilidad y mortalidad elevadas. Minimizar el sangrado, la escisión completa del trombo y prevenir el riesgo de embolismo durante el procedimiento quirúrgico han de ser objetivos fundamentales. Independientemente del nivel o la clasificación utilizada, la referencia anatómica del trombo con las venas suprahepáticas plantea el desafío quirúrgico debido al limitado acceso y adecuado control vascular.

El tipo de incisión vendrá determinado por el nivel del trombo para facilitar una adecuada exposición de la VCI según la extensión cefálica. Ante niveles I y II (figura 17) la exposición vascular es prioritaria y en niveles III la movilización hepática será crucial para lograr una adecuado acceso vascular retrohepático (271). La exposición del hilio renal irá seguida de la disección y ligadura de la arteria renal correspondiente. La exposición de la vena renal, la vena renal contralateral y la VCI son de vital importancia con la oclusión precoz del extremo distal de la VCI para evitar así un embolismo por la movilización del trombo tumoral. Tras el clampaje selectivo de la VCI, determinado por el extremo cefálico del trombo, se procede a la cavotomía con la escisión del trombo facilitada por un disector de Penfield. Una vez realizada la nefrectomía y trombectomía se continua con el cierre de la VCI con sutura continua vascular. En casos con infiltración de la pared de la vena que precisen resección de la misma, una reconstrucción con parche estará indicada si el defecto es  $> 50\%$ , con el fin de evitar una estenosis de la VCI, siendo en ocasiones necesario la reconstrucción con interposición de una prótesis vascular (272).

Los procedimientos mínimamente invasivos en casos de CCR con extensión venosa han sido descritos hasta niveles III. Desde nuestra experiencia, los accesos laparoscópicos o robóticos han de ser limitados a niveles 0-II con trombo no adherido que pueda ser retraído previo clampaje. Dichos casos deberían realizarse en centros con amplia experiencia en técnicas mínimamente invasivas (273–275).

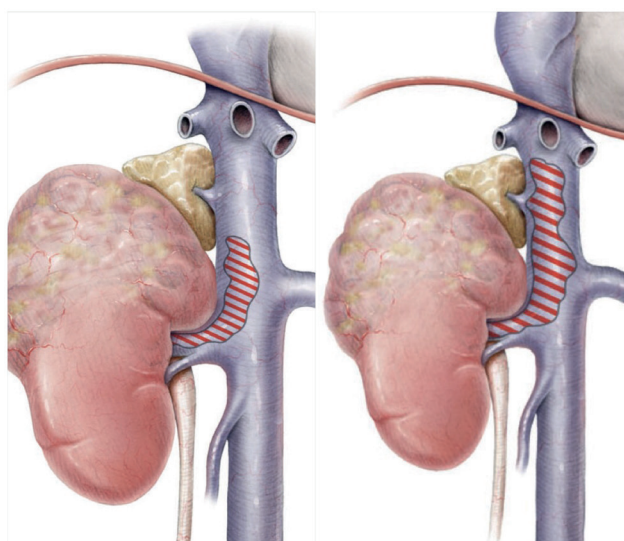


Figura 17. CCR con extensión venosa, A. nivel I, B. nivel II.

## ***Incisión***

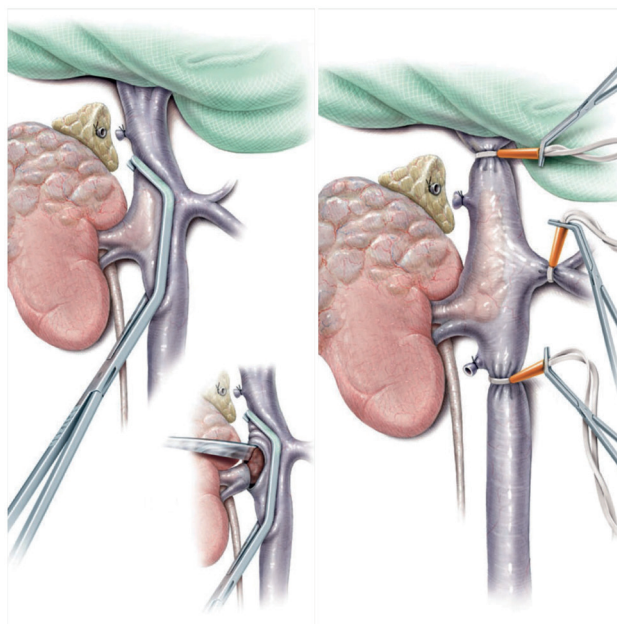
Determinada por la lateralidad del tumor y la extensión del trombo, la incisión tiene como fin la adecuada exposición del campo quirúrgico. La lumbotomía no es de elección en la nefrectomía con trombo venoso, siendo sólo de uso en casos individualizados de tumores renales derechos con trombo limitado a vena renal. La incisión subcostal, uni o bilateral (Chevron) permite una adecuada exposición de ambas venas renales permitiendo la disección abdominal de la VCI. En caso de precisar control posterior del pedículo, la incisión subcostal permite la liberación posterolateral del riñón con acceso a la cara posterior del pedículo renal. La laparotomía media, acompañada de esternotomía cuando sea preciso la utilización de circulación extracorpórea (CEC), tienen como ventaja una exposición bilateral de las venas renales, pero la exposición de la VCI retrohepática esta dificultada en dicho acceso. La incisión toracoabdominal permite una gran exposición retrohepática, útiles en casos de trombos supradiaphragmáticos, presentando como inconveniente las complicaciones torácicas (lesión del nervio frénico, derrames, neumotórax y hernias) y la necesidad de drenaje torácico durante el postoperatorio temprano (276).

## ***Nivel 0-I***

A través de una acceso transperitoneal se logra el abordaje temprano de los vasos renales con una manipulación mínima del tumor. En el lado derecho se realiza una amplia maniobra de Kocher hasta exponer la VCI y la vena renal derecha. En el lado izquierdo, debe seccionarse el peritoneo posterior y el ligamento esplenorrenal para movilizar el colon descendente. Se debe evitar la manipulación venosa previa al clampaje de la vena por encima del trombo. En nivel 0 con el trombo limitado a la vena renal el clampaje de la vena a nivel del ostium es suficiente, previo a la cavotomía. En éstos casos la repercusión hemodinámica del clampaje venoso es ocasional.

## ***Nivel I-II***

Los accesos más frecuentes son una incisión subcostal bilateral (Chevron) o una laparotomía media. Es importante conocer el drenaje venoso colateral previo a la disección vascular. Cuando el nivel de la extensión vascular es infrahepática, es suficiente el control mediante clampaje proximal y distal de la vena cava junto al de la vena renal contralateral, (Figura 18). A continuación, se realiza una cavotomía y extracción del trombo tumoral. Es trascendental controlar el nivel distal del trombo a efectos de evitar una fragmentación del trombo provocando un embolismo pulmonar.



*Figura 18. Control vascular previo a la exéresis del trombo tumoral en niveles infrahepáticos.*

### Nivel III

La dificultad del abordaje hepático, puede obligar en determinados casos a la realización de una prolongación medial de una incisión subcostal bilateral hasta alcanzar la apófisis xifoides. En niveles intrahepáticos es imperativo la movilización hepática, con una disección cuidadosa por la importante circulación colateral presente, secundaria a la obstrucción crónica de la VCI por el trombo tumoral. La movilización del hígado y la práctica de maniobras, como la maniobra de Pringle, han de ser conocidas por los urólogos en caso de no disponer de cirujanos de trasplante hepático. Series publicadas en la literatura describen técnicas quirúrgicas transabdominales para el control de niveles III y IV sin ser preciso el uso de CEC, evitando así sus complicaciones (268,277,278).

### Nivel IV

Los niveles supra-diafragmáticos precisarán de equipos multidisciplinares para su planificación. La valoración de la necesidad de bypass (BVV o BCP) vendrá determinado por la localización intra-atrial del trombo y su posible movilización en sentido caudal en casos de trombo no adherido a la superficie venosa. En éstos casos, el ecocardiograma transesofágico intraoperatorio permitirá guiar al cirujano sobre la localización del trombo en tiempo real durante sus maniobras (279). Ante los casos dónde se considere el BCP con hipotermia, se debe llevar a cabo una angiografía coronaria previa a la intervención. Si se detectasen lesiones coronarias significativas, pueden repararse de forma simultánea durante el BCP.

#### 1.7.2.b Tratamiento neoadyuvante

El tratamiento neoadyuvante se plantea con la intención de reducir el tamaño tumoral facilitando la cirugía, aumentar la supervivencia y conocer la respuesta a tratamientos sistémicos caracterizando la biología del tumor. Hasta la fecha no existen ensayos clínicos aleatorizados que concluyan el uso beneficioso de la neoadyuvancia en el CCR (280). Gracias a la investigación de los tratamientos sistémicos en el CCRm dónde se evidenció la reducción tumoral en respuesta a las terapias diana, se inició la investigación de la neoadyuvancia en los casos localmente avanzados (281,282). La evidencia disponible de neoadyuvancia en CCR es limitada, compuesta por series de casos con un reducido número de pacientes. En un informe inicial de 17 pacientes con CCRm tratados con sunitinib, Van der Veldt y cols. describieron que el 23% de los pacientes tuvo una respuesta siguiendo los criterios RECIST, con una reducción del volumen medio del tumor

Tabla 14. Neoadyuvancia en CCR localmente avanzado

	No. Pacientes	Tratamiento	Casos con reducción tumoral, %	Mediana reducción, %
van der Veldt <sup>283</sup>	17	Sunitinib	23%	31%
Hellenthal <sup>285</sup>	20	Sunitinib	85%	28%
Silberstein <sup>286</sup>	14	Sunitinib	100%	21%
Rini <sup>287</sup>	28	Sunitinib	-	22%
Powles <sup>284</sup>	52	Sunitinib	73%	-
Cowey <sup>288</sup>	30	Sorafenib	80%	10%
Karam <sup>289</sup>	24	Axitinib	100%	28%

\*series publicadas con >10 pacientes

primario del 31% (283). Powles y cols. informaron que en pacientes tratados con sunitinib en neoadyuvancia, la progresión durante el tratamiento, el grado de Fuhrman y un alto riesgo según la clasificación de Motzer, eran factores pronósticos independientes de SCE (284). Las series más relevantes en neoadyuvancia del CCR se resumen en la tabla 14 (283–289).

Debido a la alta tasa de complicaciones quirúrgicas en el CCR con extensión venosa en la VCI, el estudio de la reducción del tamaño y nivel del trombo tumoral presentaría un posible beneficio ante el planteamiento quirúrgico. El primer caso publicado de un CCR T3b con extensión venosa con tratamiento neoadyuvante recibió sunitinib demostrando en el estudio histológico la remisión completa del trombo tumoral (290). Se han informado series de casos con reducción del tamaño del trombo tumoral con sunitinib, sorafenib, axitinib y temsirolimus en un escenario neoadyuvante, tabla 15. La mayor serie publicada es de 25 pacientes, 7 de los cuales tenían niveles  $\geq$ III, con una reducción media del trombo del 12% (1,5cm) no teniendo ningún impacto en el enfoque quirúrgico (291). Recientemente, Bigot y cols. en una serie retrospectiva de 14 casos tratados con sunitinib o sorafenib, encontró que el 43% de los pacientes tuvieron una disminución medible mientras que el 14% tenían un aumento del tamaño del trombo (292). Sólo en un caso estadificaron a la baja el nivel del trombo. Sin embargo, el 50% de los tumores renales experimentó una reducción significativa en el tamaño. Apoyando las conclusiones de Cost y cols., razonaron que la terapia neoadyuvante tuvo un impacto limitado en el manejo quirúrgico del CCR con extensión tumoral a la VCI.

Con la evidencia disponible a día de hoy, la respuesta del tumor primario a terapias diana es impredecible, con un 42% - 100% de los casos presentando reducción del tumor. Ningún estudio ha descrito beneficios en supervivencia a corto o medio plazo en el tratamiento neoadyuvante del CCR.

*Tabla 15. Series de casos de CCR con extensión venosa con tratamiento neoadyuvante.*

	No. Pacientes	Tratamiento	No. Ciclos	Nivel trombo	Resultado
Di Silveiro	1	Sorafenib	4	II	Reducción a nivel I
Shuch	4	Sunitinib	2	II	Reducción a nivel I, reducción de metástasis pulmonares
Karakiewicz	1	Sunitinib	2	IV	Reducción a nivel II
Harshman	1	Sunitinib	4	II	Reducción a nivel I, reducción de metástasis pulmonares
Robert	1	Sunitinib	5	III	Reducción a nivel I
Kondo	9	Sunitinib (2) Sorafenib (7)	2	III	Reducción a nivel II
Bex	1	Sunitinib	2	II	Ausencia de respuesta, progresión a nivel IV
Cost <sup>291</sup>	25	Sunitinib (12) Otros TKIs (13)	2 1-6	II-IV	Sólo el grupo tratado con sunitinib presentó reducción del nivel del trombo
Sano	1	Temsirolimus	-	III	Reducción a nivel I, reducción de metástasis pulmonares
Sassa	1	Axitinib	-	IV	Reducción a nivel III
Bigot <sup>292</sup>	14	Sunitinib (11) Sorafenib (3)	2 (1-5)	I-III	Reducción en 6 pacientes, sin cambios 6, progresión 2

Tabla 16. Ensayos clínicos de terapias diana en el tratamiento adyuvante del CCR no metastásico.

Ensayo clínico	Tratamiento	No. Pacientes	Periodo	Objetivo	Criterios de inclusión
ASSURE	Sunitinib vs. Sorafenib vs. Placebo	1943	06/2006 - 09/2010	PLE	pT1b-4N1-3M0, cualquier histología
ATLAS	Axitinib vs. Placebo	592	04/2012 - 06/2017	PLE	pT2-4N0M0 o cualquier pTxN1, subtipo células claras
EVEREST	Everolimus vs. Placebo	1218	04/2011 - 10/2021	PLE	pT1b-4N1-3M0, cualquier histología
PROTECT	Pazopanib vs. Placebo	1500	11/2010 - 04/2016	PLE	pT2-4N0M0 o cualquier pTxN1, subtipo células claras
SORCE	Sorafenib vs. Placebo	1420	06/2007 - 12/2012	PLE	Riesgo alto e intermedio, puntuación de Leibovich 3-11
S-TRAC	Sunitinib vs. Placebo	720	07/2007 - 11/2015	PLE	pT2-4N0M0 o cualquier pTxN1, subtipo células claras, alto riesgo UISS

### 1.7.2.c Tratamiento adyuvante

Mientras que la cirugía sigue siendo el tratamiento curativo para la gran mayoría de los pacientes con CCR localmente avanzado, sigue habiendo una población significativa de pacientes con un alto riesgo de recidiva de la enfermedad, tanto local como a distancia. El desarrollo de una terapia adyuvante eficaz para disminuir el riesgo de recurrencia y mejorar la supervivencia en pacientes con alto riesgo de recaída después de la cirugía es un terreno todavía en desarrollo. El estudio de los tratamientos sistémicos en la enfermedad metastásica es extenso, no así en pacientes M0 con factores de riesgo desfavorables.

La radioterapia adyuvante, ha demostrado una disminución en el riesgo de recidiva local sin ningún impacto en la reducción de la enfermedad a distancia o en la SCE (293). Con el desarrollo de la inmunoterapia en el tratamiento del CCRm, la investigación clínica se centró en la utilidad de esta modalidad en el tratamiento adyuvante. Numerosos ensayos clínicos de fase III han estudiado la respuesta del INF y la interleucina 2 (IL-2) en el tratamiento adyuvante. Hasta la fecha, ninguno ha demostrado un beneficio en cuanto a la supervivencia libre de recurrencia o SCE (294–296). Un ensayo clínico de fase III examina el papel del anticuerpo G250 (ARISER), con especificidad por la proteína de la CAIX induciendo anticuerpos como respuesta celular, todavía a la espera de resultados.

Con la introducción de las terapias dirigidas se han desarrollado múltiples estudios evaluando su respuesta en pacientes no metastásicos. Actualmente, existen 6 ensayos clínicos resumidos en la tabla 16, todos ellos a la espera de presentar resultados. Si estos estudios resultasen positivos, la comunidad uro-oncológica se enfrenta al reto de determinar qué agentes y en qué pacientes, pues la heterogeneidad de los estudios en marcha logrará conocer un eventual beneficio oncológico sin definir cuándo y para quién. Los ensayos clínicos deberán utilizar objetivos modestos si los pacientes de bajo riesgo (por ejemplo, pacientes T1 o T2) siguen estando entre los criterios de inclusión (297).



### ***1.7.3 Tratamiento de la enfermedad metastásica***

#### **1.7.3.a Nefrectomía citorreductora**

La resección quirúrgica sigue siendo la piedra angular en el tratamiento eficaz del CCR. En aquellos con enfermedad metastásica, la cirugía citorreductora representa el esfuerzo quirúrgico inicial debiendo seguirse de un tratamiento sistémico. Dos estudios con inmunoterapia demostraron que en pacientes con CCRm la nefrectomía + INF se asocia a una ventaja en la SG frente a aquellos tratados de manera aislada con IFN (298,299). Tras la publicación de los resultados en un análisis combinado de ambos estudios, la respuesta fue de 6,9% frente a 5,7% con una SG de 13,6 meses frente 7,8 meses entre los pacientes intervenidos frente a los no intervenidos, respectivamente (168). El beneficio global de 5,8 meses es a día de hoy el motivo por el que la citorreducción esta justificada en el CCRm.

Con el desarrollo de las terapias diana, los esquemas de tratamiento en el CCRm han cambiado desde esos resultados. Recientemente, Heng y cols. publicaron los primeros y únicos resultados a favor de la citorreducción en pacientes tratados con antiangiogénicos (169). A pesar de ser una evidencia favorable, se trata de un estudio multicéntrico retrospectivo que demuestra un beneficio en SG de 11 meses y en PLE de 3,1 meses a favor de la nefrectomía citorreductora. Dicho estudio es la única evidencia disponible en la actualidad, a la espera de resultados de dos ensayos clínicos fase III, que abordan respectivamente las preguntas del papel de la terapia inicial y del momento de la nefrectomía. El estudio CARMENA compara la nefrectomía + sunitinib frente a sunitinib aislado en primera línea en el CCRm, con el objetivo principal de evaluar la SG. El ensayo SURTIME evalúa la secuencia sunitinib + nefrectomía frente a nefrectomía + sunitinib, siendo el objetivo principal del estudio la supervivencia libre de progresión (SLP).

#### **1.7.3.b Tratamiento sistémico**

El tratamiento sistémico es de elección en pacientes metastásicos no candidatos a cirugía y en aquellos con recidiva a distancia tras un tratamiento quirúrgico primario. De manera característica el CCR es resistente a los fármacos quimioterápicos, de manera aislada y en combinación con citoquinas, con respuestas inferiores al 5-6% (300,301). En la última década se han incorporado al tratamiento sistémico nuevos fármacos diana conocidos como antiangiogénicos con un horizonte prometedor en el tratamiento del CCRm. Aunque tenemos a nuestra disposición varios agentes activos para el tratamiento de la enfermedad metastásica, en general presentan una incapacidad para producir respuestas completas duraderas precisando de tratamientos crónicos en la mayoría de los pacientes con el uso de tratamientos secuenciales, y por lo tanto ha de contemplarse los beneficios del mismo valorando la toxicidad aguda y crónica así como el coste del tratamiento. En el subgrupo de pacientes con bajo volumen con un lento crecimiento de la enfermedad metastásica, el objetivo general debería ser el controlar la carga tumoral y maximizar la calidad de vida intentando retrasar el tratamiento sistémico hasta la progresión radiológica.

Existen en la actualidad criterios clínicos predictivos de respuesta para identificar qué fármaco es de elección ante el constante aumento de tratamientos disponibles. Las características clínicas consideradas predictivas de supervivencia en el tratamiento sistémico del CCRm fueron descritos por Motzer para la era de la inmunoterapia y posteriormente actualizadas por



Heng para aquellos recibiendo antiangiogénicos, tabla 17 (103,194).

*Tabla 17. Criterios predictivos de supervivencia en el CCR avanzado.*

A. Criterios de Motzer, MSKCC 2002 <sup>194</sup>	
Índice Karnofsky	<80%
Tiempo desde diagnóstico	< 12 meses
Hemoglobina	< límite bajo del rango de referencia
LDH	> 1,5x límite alto del rango de referencia
Calcio sérico corregido	>10 mg/dl
B. Criterios de Heng, IMDC 2009 <sup>103</sup>	
Índice Karnofsky	<80%
Tiempo desde diagnóstico	< 12 meses
Hemoglobina	< límite bajo del rango de referencia
Calcio sérico corregido	>10 mg/dl
Neutrófilos	> límite alto del rango de referencia
Plaquetas	> límite alto del rango de referencia

#### 1.7.3.b.i Inmunoterapia

La era de la inmunoterapia comienza en la década de los 90 con los primeros ensayos clínicos en CCR. La Il-2 y el INF- $\alpha$  2 han sido el estándar de tratamiento para los pacientes con CCRm hasta la aparición de nuevas terapias diana. Diversos estudios han descrito el uso de estos fármacos en el cáncer renal, dónde las tasas de respuesta a la inmunoterapia son muy variables desde el 6% al 20%, habiéndose descrito tasas de respuesta completa y duraderas en el tiempo en el 7 al 8% de los pacientes (302,303). La mayoría de respuestas se daban en CCR subtipo células claras, y en metástasis de localización fundamentalmente pulmonar. No se ha definido ninguna pauta ni dosis concreta de citoquinas, habiéndose ensayado la vía inhalatoria, subcutánea y la intravenosa. Los bolos de Il-2 a altas dosis generaron un gran interés, sin poder demostrar en los ensayos clínicos posteriores un beneficio de las citoquinas a baja dosis (304,305). Los resultados de dos ensayos clínicos demostraron el beneficio en SG del INF en comparación con medroxiprogesterona y vinblastina (306,307). En base a estos estudios, el INF en monoterapia se ha convertido en el estándar de tratamiento para el diseño de ensayos clínicos que evalúen nuevas terapias en el CCRm. Su combinación con Il-2 a baja dosis con INF aumenta las tasa de respuesta y los PLP frente a ambas citoquinas en monoterapia, sin demostrar la combinación beneficio en la SG (308). No todos los pacientes presentaron respuesta a citoquinas, siendo el estudio de los factores predictivos de respuesta un área de investigación en el momento actual.

En conclusión, no se ha frenado el uso de inmunoterapia en el CCRm pues estamos a la espera de su vuelta a primera línea ante los recientes resultados del un ensayo clínico fase III CheckMate 025 que ha sido parado tras un análisis interno con resultados prometedores de Nivolumab frente a everolimus. El nivolumab se trata de un anticuerpo monoclonal IgG4 anti-PD-1 aprobado para el tratamiento del melanoma, y en estudio en la actualidad en el CCRm, con algún caso aislado ya publicado (309). Los resultados del CheckMate 025 están pendientes de ser comunicados.



vestigación ha permitido una mayor comprensión de la biología del CCR. Al inactivarse el gen VHL, se produce una proteína defectuosa VHL teniendo como respuesta una acumulación de HIF- $\alpha$ , el cual se transloca al núcleo y conduce a la transcripción de varios genes que juegan un papel central en la progresión del tumor. La activación de la vía de mTOR también conduce a la producción de HIF- $\alpha$ . Así pues, se han establecido como dianas terapéuticas relevantes la vía del VEGF y de la proteína mTOR (mammalian target rapamycin), figura 19.

#### 1.7.3.b.iii Inhibidores de la tirosina quinasa

##### ***Sunitinib***

El Sunitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) de la familia VEGF. En un ensayo clínico aleatorizado fase II, 169 pacientes que habían progresado a citoquinas recibieron 50mg diarios de sunitinib por vía oral en ciclos de 4 semanas (310). Estos pacientes mostraron una tasa de respuesta del 45% con una duración de 11,9 meses y un PLP de 8,4 meses. Otro estudio fase III con 750 pacientes evaluó la respuesta de sunitinib frente a INF- $\alpha$ , objetivando un beneficio a favor del sunitinib con una respuesta 39% (IC95% 34-44) vs. 8% (IC95% 6-12) ( $p<0,001$ ) y un PLP de 11 meses frente a 5 meses (311). El beneficio en SG fue de 4,6 meses, sin llegar a ser estadísticamente significativo. En base a estos datos, el sunitinib se ha convertido en un estándar de primera línea en el tratamiento del CCRm. Este fármaco mejora de forma notable las tasa de respuesta objetiva equilibrando la toxicidad producida incluyendo la fatiga, el síndrome mano-pie, la diarrea, la hipertensión y el hipotiroidismo.

##### ***Sorafenib***

Sorafenib es un inhibidor de la multiquinasa. En el estudio TARGET, un ensayo fase III, 905 pacientes con CCRm refractario a citoquinas fueron aleatorizados a sorafenib 800mg diarios frente a placebo (281). Un beneficio de PLP fue observado en el grupo de sorafenib frente a placebo, 5,5 meses frente a 2,8 meses ( $p<0.01$ ), respectivamente. La mediana de SG fue de 19,3 meses para el brazo con sorafenib frente a 15,9 meses con placebo ( $p=0.02$ ). Estos resultados fueron contrastados con un estudio previo fase II de sorafenib vs. INF en 189 pacientes con CCRm en primera línea, sin observarse beneficio en el PLP (312). Estos resultados explican porqué sorafenib no ha sido aprobado como tratamiento de primera línea, siendo su indicación en segunda línea. La toxicidad es similar a la producida por el sunitinib siendo algo menor en grado la del sorafenib.

##### ***Bevacizumab***

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que se une y neutraliza una de las isoformas VEGF. Dos ensayos han demostrado un beneficio de bevacizumab 10mg/kg cada 2 semanas, en el PLP de pacientes con CCRm refractarios a citoquinas de bajo y medio riesgo, no demostrando superioridad en aquellos pacientes de alto riesgo. El estudio CALGB 90206 demostró un aumento del PLP de bevacizumab + IFN- $\alpha$  frente IFN- $\alpha$  (8,5 vs. 5,2 meses) con significación estadística. En términos de SG no existieron diferencias significativas (313). En el estudio AVOREN los resultados fueron similares, con diferencias significativas a favor de bevacizumab + IFN- $\alpha$  en el PLP (10,2 vs. 5,4 meses), sin encontrar diferencias en la SG (23,3 vs. 21,3 meses) (314). Ante estos resultados, el uso de bevacizumab esta indicado en pacientes de bajo y riesgo intermedio en primera línea.

### ***Pazopanib***

Pazopanib es un inhibidor oral dirigido frente al receptor VEGF, al receptor PDGF y c-kit. En un estudio fase III se comparó la eficacia de pazopanib versus placebo en pacientes CCRm tanto en primera línea como refractarios a citoquinas. El grupo escogido fueron pacientes de riesgo bajo o intermedio. Tanto en primera línea como en aquellos refractarios a citoquinas, pazopanib demostró un mayor PLP frente a placebo de 11,1 vs. 2,8 meses en primera línea y 7,4 vs. 4,2 meses en segunda línea tras citoquinas (315). Las tasas de respuesta fueron superiores en el brazo de pazopanib frente al brazo placebo. No se logró demostrar diferencia a favor de la SG, al igual que con otros antiangiogénicos. Tras estos resultados pazopanib ha sido incluido en las guías clínicas como tratamiento de primera y segunda línea tras citoquinas para los grupos de bajo y riesgo intermedio. Posteriormente el pazopanib fue evaluado frente a sunitinib demostrando la no inferioridad en primera línea en el estudio COMPARZ (316). En cuanto a la toxicidad, el estudio PISCES comparó la tolerancia de pazopanib vs. sunitinib, concluyendo las preferencias de los pacientes a favor de pazopanib, si bien, el sesgo de evaluación a las 4 semanas estaba presente al ser el momento de mayor toxicidad en el ciclo de sunitinib (317).

### ***Axitinib***

El axitinib, inhibidor TKI de la familia VEGF y PDGF, es el último antiangiogénico aprobado para el tratamiento de CCRm en la actualidad. El estudio AXIS evaluó la superioridad de axitinib frente a sorafenib en segunda línea siendo el objetivo principal del estudio el PLP (318). En 723 pacientes refractarios a tratamientos de primera línea aleatorizados, axitinib demostró un PLP de 6,7 meses frente a 4,7 meses con sorafenib, ( $p<0,001$ ). En un subanálisis de los pacientes refractarios a citoquinas la diferencia fue mayor, 12,1 meses frente a 6,5 meses. La tasa de respuesta parcial, según los criterios RECIST, fue del 19% con axitinib y del 9% con sorafenib, con una mediana de duración de respuesta de 11 meses vs. de 10,6 meses respectivamente. La indicación aprobada a día de hoy para el uso de axitinib es en CCRm en segunda línea, tras citoquinas u otros TKI.

#### **1.7.3.b.iv Inhibidores mTOR**

### ***Temsirolimus***

El temsirolimus es un inhibidor de la diana de la rapamicina en mamíferos (proteína mTOR), implicada en la señalización intracelular (319). En un ensayo fase II demostró actividad antitumoral en pacientes con CCRm refractario a citoquinas. Posteriormente en un ensayo fase III con 625 pacientes con criterios de mal pronóstico se comparó la SG entre los pacientes tratados con temsirolimus por vía intravenosa frente a INF en monoterapia o en tratamiento de combinación temsirolimus + INF (320). Aquellos tratados con temsirolimus presentaron una SG de 10,9 meses vs. 7,3 meses con INF,  $p=0,008$ . No se demostró beneficio en la SG en el grupo con tratamiento combinado. El uso de temsirolimus está recomendado en primera línea en pacientes con factores de mal pronóstico.

### ***Everolimus***

Inhibidor de la mTOR, el everolimus, ha sido evaluado en el estudio RECORD-1 comparando la eficacia de everolimus versus placebo en pacientes refractarios a TKIs. Las tasas de



respuesta observadas fueron 67% de enfermedad estable, 2% de respuesta parcial y 21% progresión, en aquellos tratados con everolimus (321). El PLP fue de 4,9 meses vs. 1,9 meses con everolimus y placebo, respectivamente. No se observaron diferencias en la SG, considerando el fenómeno crossover del 81% de pacientes que progresaron a placebo y pasaron al brazo de everolimus. Su uso ha sido aprobado en segunda línea tras primera línea con TKIs.

## **1.8 Resultados perioperatorios en el CCR con extensión venosa**

Diversos estudios han presentado resultados oncológicos en pacientes intervenidos de NR con trombectomía, pero poca mención se ha hecho en la literatura en cuanto a CPO en éstos pacientes. El estudio de las características del tumor y las características del paciente en los resultados oncológicos han sido estudiadas más extensamente, sin evaluar específicamente qué factores perioperatorios modificables y no modificables inciden en los resultados perioperatorios, figura 20. En la actualidad la tasa global de CPO descrita en la literatura es del 12,5%-36,6% determinada por el nivel del trombo y una mortalidad del 10% para niveles suprahepáticos (322,323).

### **1.8.1 Planificación preoperatoria**

El nivel alcanzado por el extremo cefálico del trombo condiciona la vía de abordaje y la técnica quirúrgica. Una correcta evaluación preoperatoria por pruebas de imagen y el conocimiento de la anatomía, son de vital importancia para planificar la estrategia quirúrgica. Mencionado previamente, en la actualidad el TAC multidetector localiza el nivel craneal del trombo tumoral en el 96% de casos, precisando el uso de RM en centros sin TAC multidetector o en casos de duda diagnóstica. La evaluación con ecocardiograma transesofágico resulta de gran soporte y esta recomendado en casos con niveles supradiaphragmáticos, tanto preoperatoriamente cómo intraoperatoriamente para valorar su exéresis completa o su eventual migración durante el procedimiento (271).

La estadificación clínica es pues fundamental para adelantarnos a las posibles complicaciones intraoperatorias. Así la evaluación clínica, analítica y por imagen, añadirán información para la optimización del paciente previa a la intervención. La lateralidad del tumor, el desarrollo de circulación colateral, la presencia de sintomatología local o sistémica, la extensión cefálica del trombo, la evaluación del riñón contralateral, el estado funcional del paciente y la asociación de un síndrome paraneoplásico, son entre otros, factores a considerar antes de planificar la intervención.

La planificación preoperatoria incluye la evaluación del equipo de anestesia con tres objetivos principales: modular la inflamación, minimizar el dolor y evitar el daño iatrogénico (324). La inflamación ha de ser modulada reduciendo la demanda metabólica, y la perfusión tisular ha de ser mantenida al incidir en los resultados perioperatorios. El adecuado soporte de líquidos ha de mantener la perfusión que prevenga una hipotensión severa que conlleve a una hipoxia renal y la posterior necrosis tubular aguda. La estimación de pérdida sanguínea ha de estar prevista con los requisitos de unidades de sangre, plasma y plaquetas cubiertos (325). En los casos de trombo tumoral que alcancen la VCI intrahepática, se establecerán vías de acceso similares a los pacientes sometidos a trasplante hepático. Tanto el cirujano cómo el anestesta deben estar particularmente atentos en momentos específicos del procedimiento durante los

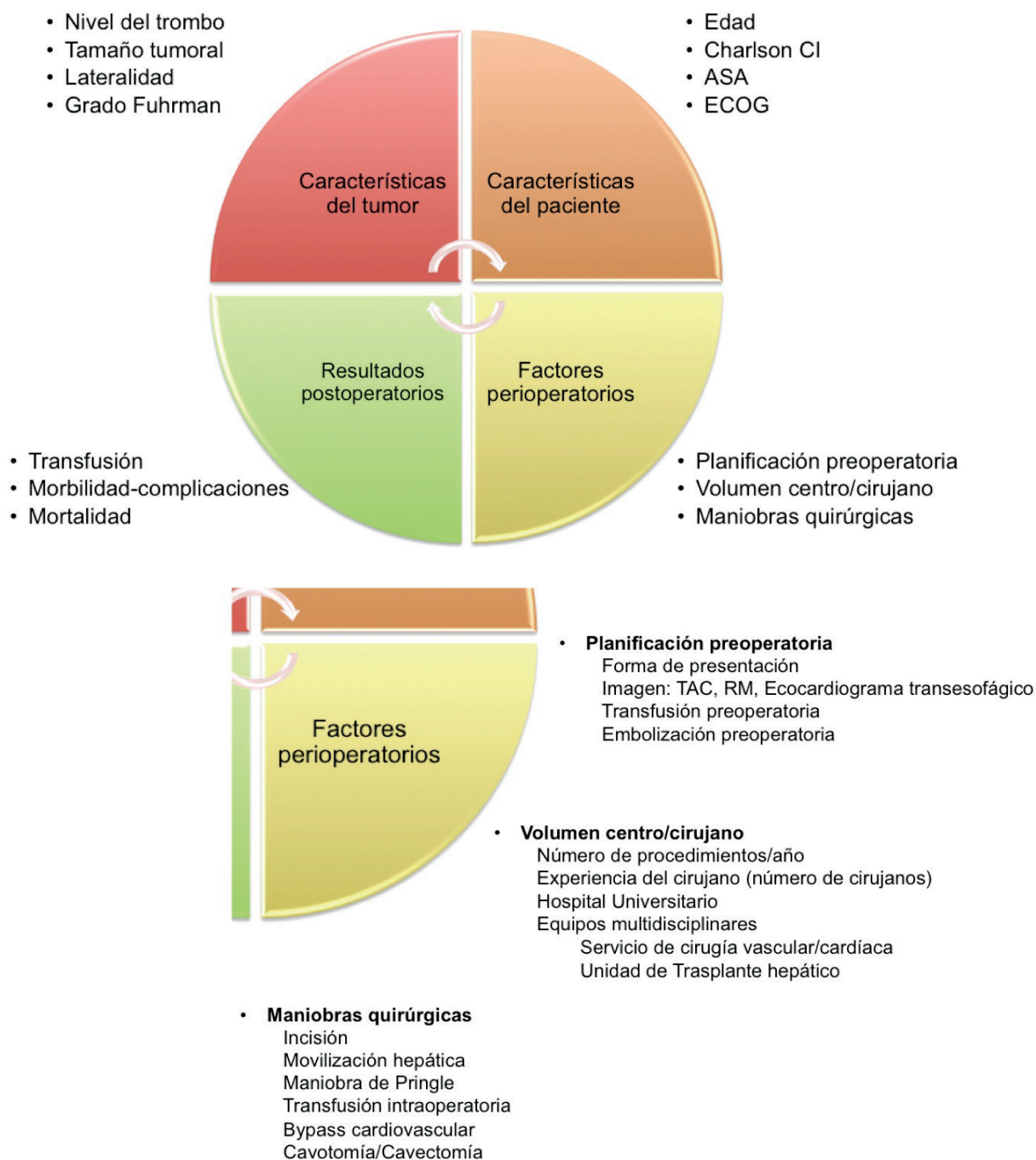


Figura 20. A. Consideraciones en el planteamiento quirúrgico de la cirugía de cáncer renal con trombo tumoral, B. Factores perioperatorios (modificables).

cuales haya riesgo de embolia gaseosa siendo en general (i) durante la movilización hepática y la ligadura de las pequeñas venas hepáticas, (ii) durante el bypass vascular en los casos que se realice y (iii) tras el cierre de la VCI restableciendo la perfusión venosa.

El estudio del caso por un equipo multidisciplinar, compuesto por urólogos, cirujanos de trasplante hepático o cirujanos cardiovasculares, ha de considerarse en niveles intrahepáticos o suprahepáticos, según las características del centro y la experiencia de sus cirujanos, pudiendo favorecer así los resultados perioperatorios óptimos (326).



### 1.8.2 Volumen-centro

#### 1.8.2.a Estado actual del problema

La experiencia del cirujano, traducida en el volumen de casos del centro hospitalario, podría representar un factor determinante de los resultados perioperatorios y oncológicos. Durante las últimas décadas se ha producido un creciente interés en la evaluación del efecto volumen (número de procedimientos/año) en los procedimientos médicos y quirúrgicos complejos. En 1979 Harold F. Luft publicó el primer estudio de la relación del volumen quirúrgico y su impacto en la MPO de doce procedimientos, con una tendencia inversamente proporcional entre el volumen quirúrgico y la MPO (primeros 30 días tras la cirugía) (327). Entre 1974 y 1975 se analizaron datos de los informes al alta hospitalaria de 12 procedimientos quirúrgicos de 1498 centros. La cirugía cardíaca, la cirugía vascular y la resección transuretral de próstata presentaban diferencias en las tasas de mortalidad con un punto de corte en los 200 procedimientos/año. Un segundo subgrupo de procedimientos, que incluía la colectomía, la cirugía biliar y la sustitución de cadera, demostraron las diferencias con tan sólo 10-50 procedimientos/año. Por último, para la vagotomía y la colecistectomía no existía una relación volumen-resultado observado. En este trabajo, los autores identificaron muchos de los principios y cuestiones que han sido la base de investigaciones posteriores, incluyendo (i) la aplicabilidad de la relación sólo en procedimientos más complejos; (ii) las umbrales específicos de cada procedimiento; (iii) el papel relativo del cirujano en comparación con el volumen-centro y (iv) los posibles riesgos y beneficios de la centralización de procedimientos. Estudios posteriores han confirmado que la relación volumen-resultado persiste a pesar de ajustar los datos con otras características estructurales (328).

Liderado por Luft, se ha evaluado el volumen en múltiples apartados de la asistencia médica. Numerosos estudios han documentado una relación volumen-resultado tanto en la atención médica como de procedimientos quirúrgicos complejos (329). Aunque existe controversia sobre los ajustes de riesgo y la metodología estadística de dichos estudios, la tendencia inversamente proporcional entre volumen-centro y mortalidad ha sido demostrada en la literatura. Debido a la asociación establecida se han propuesto estrategias de derivación basadas en el volumen de procedimientos como un enfoque alternativo a la mejora de la calidad asistencial. Sin embargo, el debate se centra en si realmente esa tendencia repercute en la asistencia y de ser así, si se traduce en un cambio con relevancia clínica.

Los procedimientos quirúrgicos con mayor interés en la evaluación de impacto del volumen-centro en los resultados perioperatorios han sido la cirugía cardíaca y la cirugía oncológica. El impacto en la MPO se ha estudiado en diversas series y estudios retrospectivos, pero no así el impacto sobre el desarrollo de complicaciones. Aunque no todos los estudios han demostrado una tendencia estadísticamente significativa entre el volumen y mortalidad, el patrón general de una posible asociación es consistente (330). Las tasas de MPO en los centros de alto volumen son inferiores, sin embargo, la magnitud diferencial con los centros de medio y bajo volumen varían considerablemente según el procedimiento. En el caso de la cirugía oncológica Birkmeyer y cols., en el estudio de volumen-centro de mayor tamaño hasta la fecha, evaluaron 8 procedimientos oncológicos y 6 procedimientos cardíacos, estimando que la tendencia del impacto volumen-centro en la mortalidad era inversamente proporcional en todas las cirugías analizadas (331). El detalle fue la magnitud diferencial observada por procedimiento, siendo especialmente pronunciada en la pancreatometomía (varió de 16,3% para <1 procedimiento/año hasta el 3,8% para > 16 procedimientos/año), y la esofagectomía (la mortalidad osciló entre 20,3 % en <2 procedimientos/año a 8,4% en > 19 procedimientos/año) con unas diferencias

absolutas ajustadas de mortalidad del 12,5% y 11,9%, respectivamente (331). Las diferencias no fueron tan marcadas para cistectomía (3,5%) y colectomía (2,0%), siendo menor del 2% en el caso de la NR.

Los defensores de la derivación selectiva de procedimientos con alta complejidad a centros de alto volumen, como el grupo Leapfrog, han basado sus recomendaciones en varios estudios que sugieren una correlación positiva entre el volumen-centro y el resultado perioperatorio. El objetivo del grupo Leapfrog fue establecer un volumen mínimo de procedimientos/año que garantice un mínimo de calidad fue el objetivo del grupo Leapfrog (332). Dicha iniciativa evaluó cinco procedimientos quirúrgicos con una alta tasa de CPO y MPO, estableciendo unos estándares de volumen mínimos recomendados que garantizasen una calidad en la asistencia y de resultados. Dicho grupo incluyó la esofagectomía entre los procedimientos recomendados a ser centralizados, avalando los resultados de Birkmeyer con diferencias en mortalidad mayores del 10%.

La centralización de determinados procedimientos o en su defecto entidades clínicas bien definidas, podrían beneficiarse de una reducción en las CPO con un consiguiente beneficio en los resultados quirúrgicos y la SG. Sin embargo, las limitaciones metodológicas de dichos estudios han llevado a una cuidadosa reconsideración para determinar qué procedimientos tienen una correlación volumen-resultado. Muchos procedimientos comunes tienen tasas de mortalidad quirúrgicas bajas, por lo que incluso aún existiendo una tendencia volumen-resultado, puede ser difícil demostrar dicha tendencia en estudios observacionales y pudiendo ser de limitada relevancia clínica. Como resultado de la escasa relevancia clínica en los procedimientos con escasa tasa de MPO, la inclinación de los últimos estudios ha virado a la evaluación del impacto sobre las CPO. A su vez, se han evaluado el impacto de volumen-centro o volumen-cirujano en cirugías con complicaciones funcionales dando prioridad a la evaluación de las complicaciones que impacten en la calidad de vida. Un ejemplo estudiado son la prostatectomía radical por cáncer de próstata y la resección abdominoperineal por cáncer de recto, donde la continencia y la función eréctil desempeñan un objetivo primordial en la calidad de vida posterior de estos pacientes, demostrando una clara asociación entre los resultados funcionales y el volumen-centro y experiencia del cirujano (333,334).

#### 1.8.2.b Evidencia del impacto volumen-centro en la mortalidad perioperatoria

Ajustándonos a la evaluación de tan sólo los procedimientos quirúrgicos, la literatura es extensa. Dudley y cols. revisaron 70 estudios que comparaban los resultados de los procedimientos de alto riesgo según el volumen-centro (335). Sesenta de estos estudios mostraron resultados significativamente mejores en los centros de alto volumen. Ninguno de los estudios demostró peores resultados para los proveedores de alto volumen. Como parte de un informe del “Institute of Medicine workshop report”, Halm y cols. revisaron 88 estudios seleccionados por la calidad de la metodología usada en la evaluación del volumen-centro desde 1980 (336). En el 77% de los estudios fue descrita una relación positiva con significación estadística, incluidos los 16 estudios considerados con mayor calidad en la metodología estadística empleada. En analogía con la revisión de Dudley, ninguno de los estudios mostró una relación negativa. En base a la literatura disponible, Birkmeyer estimó que los centros de gran volumen tienen tasas de mortalidad 20% a 50% más bajas que los centros de bajo volumen para procedimientos como la endarterectomía carotídea, la reparación de un aneurisma de aorta abdominal, la pancreatometomía y la esofagectomía (337). A su vez, Hannan y cols. utilizaron modelos jerárquicos

para estudiar una cohorte de pacientes de Nueva York intervenidos por cáncer de colon, cáncer gástrico y cáncer de pulmón entre 1994 y 1997, observando una relación inversa entre la mortalidad y el volumen (338). Begg y cols. revisaron los resultados de 5,013 pacientes de Medicare que se sometieron a resecciones del páncreas, esófago, hígado, pulmón o exanteración pélvica, respaldando una vez más una relación inversa significativa entre el volumen-centro y la mortalidad para todos los procedimientos, excepto para la neumonectomía (339). Y en la línea de la evidencia disponible, Hillner y cols. aportaron la conclusión de que la relación es pronunciada en cirugías poco frecuentes y de alta complejidad (340,341), cómo por ejemplo la cirugía por cáncer renal con extensión a la VCI.

Se ha de priorizar el estudio en los procedimientos que presentan una alta tasa de mortalidad y CPO, dónde factores cómo la optimización preoperatoria del paciente, la derivación a unidades especializadas y un adecuado soporte intensivo postoperatorio, incidan en la disminución de los resultados negativos. El estudio del volumen-centro en la cirugía oncológica ha sido liderado por los cirujanos generales dónde Schrag y cols. demostraron una tendencia volumen-MPO, pero concluyeron que las magnitudes absolutas entre las cirugías de bajo riesgo (colectomía) son modestas frente a las observadas en las cirugías de alto riesgo (pancreatectomía, esofagectomía) (342). A pesar de estos resultados hay que tener en cuenta las limitaciones de los estudios de procedimientos de alto riesgo, al tener una menor prevalencia, no pudiendo inferir resultados en series con pocos pacientes dónde la presencia de sesgo en la selección y manejo del proceso es inevitable. El objetivo principal en el impacto del volumen-centro ha sido de manera reiterada la MPO, sin embargo otras variables perioperatorias están siendo analizadas en la actualidad con especial interés en el uso de las técnicas quirúrgicas más avanzadas, la morbilidad perioperatoria, la recidiva local y la supervivencia a largo plazo (343–345). Esto refleja la importancia no sólo de la habilidad quirúrgica sino también la consideración de temas como la selección individualizada de tratamiento, la terapia adyuvante, y los resultados a largo plazo.

#### 1.8.2.c Estudios volumen-centro en la patología uro-oncológica

La relación volumen-resultado en urología se demostró ya desde el estudio de Luft y cols. para la resección transuretral de próstata. La evidencia disponible se basa en estudios observacionales de bases de datos cómo el Medicare, el SEER database y datos del NHS (329,346). Dentro de la patología uro-oncológica existen estudios del impacto de volumen en los resultados funcionales y perioperatorios de la PR, CR, NR y NP.

El supuesto planteado por distintos grupos de EE.UU. consideraban que la experiencia quirúrgica interpretada cómo volumen-centro podría ser importante en los resultados quirúrgicos, siendo la variable respuesta más fácil de identificar y con mayor impacto en la SG la MPO. Considerando las diferencias geográficas, las series americanas podrían diferir de las series europeas, dónde el impacto del volumen de la cirugía uro-oncológica en la mortalidad sólo han sido evaluadas por el NHS (346–348). En el mayor estudio de EEUU evaluando el volumen-centro en procedimientos uro-oncológico, se identificaron 920,535 PR, 112,616 CR y 360,605 NR, entre 1988 y 2003 en el “Nationwide Inpatient Sample” (NIS) (346). Dicha base de datos representa el 20% de todas las altas hospitalarias que tienen lugar en EE.UU. El cálculo de volumen-centro se realizó determinando la mediana de número de procedimientos/año, siendo la mediana del número de casos en los centros de bajo y alto volumen para la PR, CR y NR de 10 frente a 150 casos, 2 frente a 24 casos y 4 frente a 35 casos, respectivamente.

La variable principal de estudio fue la MPO, ajustando los resultados según las características del paciente (edad, raza, género y comorbilidades). En general, los pacientes tratados en centros de alto volumen eran más jóvenes, de raza blanca, y con menos comorbilidades. Durante el período de estudio, la MPO fue del 0,2% para la PR, 2,8% para la CR y del 1,4% para la NR. La relación entre volumen y mortalidad fue significativa tanto para PR y CR, una vez ajustada para las características del paciente, no siendo significativa en la NR.

Cómo cohorte europea, un estudio del Reino Unido del “Hospital Episode Statistics” del NHS, identificó 43,946 procedimientos uro-oncológicos (14300 PR, 8974 CR y 20672 NR) recogidos entre 1998 y 2005 (348). Se estratificaron los centros hospitalarios en cuartiles según volumen, analizando la tasa de MPO y la estancia hospitalaria. Consideraron la estancia hospitalaria como un marcador indirecto de complicaciones, con especial relevancia en la CR. Las tasas de MPO observadas fueron 0,2%, 5,3% y 2,6% para PR, CR y NR, respectivamente. Dentro del perfil de centros, la PR se realiza en el 60% de los casos en centros de muy bajo volumen (<16 PR/año) y menos del 10% en centros de alto volumen (>37 PR/año), pero no se demostraron diferencias en tasas de mortalidad entre centros. La estancia media fue dos días inferior en centros de alto volumen en comparación con el resto. En el caso de la CR, el 50% de los centros realizaron menos de 7 CR/año con tan sólo un 9% de centros considerados de alto volumen con >17 CR/año. Los pacientes mayores de 75 años eran más frecuentes en los centros de alto volumen. A pesar de la diferencia observada en el perfil de pacientes, la tasa de mortalidad fue menor en los centros de alto volumen (4,1%) en comparación con los de bajo volumen (6,9%),  $p<0,001$ . No se encontraron diferencias según el perfil del centro en la estancia media para la CR. Siguiendo la misma tendencia que los procedimientos previos, la NR sólo se realizaba en centros de alto volumen (>35NR/año) en el 10% de los hospitales del NHS. No se demostraron diferencias ni en MPO ni en estancia media según el volumen-centro para la NR.

Dichos estudios son consistentes con el estudio realizado por Yao y cols. del análisis de 101.604 PR de la base de datos de Medicare, dónde no hubo diferencias en las tasas de mortalidad entre los volúmenes de PR (349). Respecto a la CR, al tratarse de una cirugía con mayor morbilidad, el número de estudios reportados es mayor. Uno de los más relevantes concluyó tanto una relación inversamente proporcional entre el volumen-centro y la mortalidad y estancia hospitalaria de manera estadísticamente significativa, en una serie de 13964 CR del “Health Care Utilization Project-NIS”. Se demostraron diferencias en el volumen-centro, pero no así en el volumen-cirujano (350). La evidencia de las distintas series demuestra un relación más marcada con la CR y la PR frente a la NR (351), resumidas en la tabla 18.

Limitándonos al caso del CCR, la relación volumen-resultado de la nefrectomía es menor. En un estudio de pacientes de Medicare sometidos a nefrectomía se informó de la disminución en las tasas de mortalidad del 2,6% en los centros de alto volumen (> 31 NR/año) en comparación con 3.6% en aquellos de bajo volumen (<7 NR/año) (337). En otro estudio, Finlayson y cols, utilizando la base de datos del NIS, encontró diferencias menores del 0,1% en la MPO de la nefrectomía entre centros de bajo (<15 NR/año) y alto volumen (>33NR/año) (352). Otro estudio de 20,765 nefrectomías realizadas entre 1993 y 1997 demostró diferencias entre las tasas de mortalidad de 1,04% y 1,6% para centros de bajo y alto volumen, sin demostrar diferencias en la estancia media (353). La cuestión no es en sí la diferencia en mortalidad, si no la magnitud diferencial que justifique centralizar el proceso. El estudio Japonés, sobre una cohorte de 7988 intervenciones renales que incluían tanto nefrectomía como nefroureterectomía, demostró una diferencia en la tasa de MPO según el volumen-centro de tan sólo 0,5% ( $p=0,09$ ) y del 0,7% de complicaciones (354). Considerando la tendencia incremental en la indicación

Tabla 18. Estudios volumen-centro en uro-oncología. A. Nefrectomía, B. Cistectomía, C. Prostatectomía.

Nefrectomía								
Variables evaluadas								
Autores	Periodo	Tamaño muestral	Fuente de datos	Bajo volumen	Alto volumen	Mortalidad perioperatoria	Complicaciones	Estancia media
Birkmeyer <sup>337</sup>	1994-1999	58990	Medicare	<7	>31	3,2% vs. 2,6%	-	-
Goodney <sup>352</sup>	1994-1999	-	Medicare	<7	>30	-	-	7,4d vs. 7,5d
Taub <sup>353</sup>	1993-1997	20765	NIS	<14	>33	1,3% (1,6%-1,04%)	-	-
Konety <sup>350</sup>	1988-2002	24013	NIS	<3	>8	0,99%	-	-
Gilbert <sup>346</sup>	1988-2003	360605	NIS	<4	>35	1,4% vs. 1,6%	-	-
Yasunaga <sup>354</sup>	2006-2007	7988	DPCD-Japon	<26	>65	1% vs. 0,5%	7,8% vs. 7,1%	-
Sun <sup>355</sup>	1998-2007	48172*	NIS	-	-	-	17,2% vs. 14,4%	-
Couapel	2010	570*	NEPHRON	<5	>18	1,1% vs. 0%	-	7,6d vs. 9d
Toren <sup>356</sup>	1998-2007	816**	CIHI	-	-	7% (11% vs. 5,6%)	78% (67 % vs. 82%)	10d
Cistectomía								
Variables evaluadas								
Autores	Periodo	Tamaño muestral	Fuente de datos	Bajo volumen	Alto volumen	Mortalidad perioperatoria	Complicaciones	Estancia media
Birkmeyer <sup>337</sup>	1994-1999	22349	Medicare	<3	>10	6,3% vs. 2,9%	-	-
Birkmeyer <sup>341</sup>	1998-1999	6340	Medicare	<3	>10	-	-	12,7d vs. 11,5d
Goodney <sup>352</sup>	1994-1999	-	Medicare	<3	>10	-	-	-
Elting	1999-2001	1302	Medicare	<3	>10	2,2 % (3,1% vs. 0,7%)	-	-
Konety <sup>350</sup>	1998-2002	6577	NIS	<3	>11	2,57%	28,40%	-
Hollenbeck <sup>345</sup>	1992-1999	4465	SEER-Medicare	<3	>7	4,5% (4,9% vs. 3,8%)	-	-
Gilbert <sup>346</sup>	1988-2003	112616	NIS	<2	>24	2,4% vs. 2,1%	-	-
Mayer <sup>357</sup>	2000-2006	8596	HES	<9	>16	2,90%	-	-
Goossens-Laan	2004-2006	2462	NCR	<5	>11	3,40%	-	-
Porter	2003-2007	823	CHARS	<9	>39	2,5% vs. 1,4%	-	-
Nathan	2000-2007	2670	Medicare	<3	>8	3,3% (3,9 vs. 1,8)	46% (46 vs. 46)	-



Tabla 18bis. Estudios volumen-centro en uro-oncología. A. Nefrectomía, B. Cistectomía, C. Prostatectomía.

**Prostatectomía**

Autores	Periodo	Tamaño muestral	Fuente de datos	Bajo volumen	Alto volumen	Variables evaluadas			
						Mortalidad perioperatoria	Complicaciones	Estancia media	
Yao <sup>349</sup>	1991-1994	101604	SEER-Medicare	<38	>141	0,63% vs. 0,39%	31,3% vs. 26,3%	-	
Ellison	1989-1995	66693	NIS	<25	>54	0,3% vs. 0,17%	-	5,4d vs. 4,2d	
Judge	1997-2004	18027	HES	<13	>42	0,76% vs. 0,30%	-	5,9d vs. 5,5d	
Gilbert <sup>346</sup>	1988-2003	920535	NIS	<10	>150	0,25% vs. 0,11%	-	-	
Mitchell	2003-2007	48086	UHCCD	<99	>500	-	16% vs. 5,7%	3,8d vs. 2,1d	
Hanchanale <sup>348</sup>	1998-2005	14300	HES	<16	>38	0,4% vs. 0,2%	-	-	
Trinh <sup>355</sup>	2001-2007	89965	NIS	<34	>91	-	13,9% vs. 8,5%	-	
Sammon	2009	77616	NIS	<14	>79	-	11,9% vs. 7,7%	-	
Nathan	2000-2007	12228	Medicare	<9	>23	0,2% (0,3 vs. 0,1)	10% (12 vs. 8,9)	-	

CHARS = Comprehensive Hospital Abstract Reporting System-Washington, DPCD-Japon = Diagnosis Procedure Combination database de Japon, CIHI = Canadian Institute for Health Information, NIS = National Inpatient Sample, NCR = Dutch Cancer Registry, HES = Hospital Episode Statistics, NEPHRON = National Observational Registry on the Practice and Hemostasis in Partial Nephrectomy, UHCCD = University HealthSystem Consortium Clinical Database

**\*\*Nefrectomía con trombectomía: volumen-centro descrito como mediana de casos en el periodo**

**\*Nefrectomía radical y nefrectomía parcial**

de la NP, conociendo que es un procedimiento de mayor complejidad y mayor número de complicaciones, Sun y cols. evaluaron el impacto del volumen quirúrgico tanto en la NR cómo en la NP. Con datos del NIS de 48,172 nefrectomías realizadas entre 1998 y 2007 evaluaron la tasa de complicaciones, tasa de transfusión y estancia media. Estratificaron los resultados tanto por el perfil del centro, el tipo de nefrectomía (NR vs. NP) y el abordaje (abierto vs. laparoscópico). En el análisis multivariante el alto volumen-centro (>16 nefrectomías/año) fue factor pronóstico independiente de menor tasa de complicaciones (14,4% vs 17,2%), menor tasa de transfusión (8,5% vs 11,8%) y menor estancia media,  $p < 0,001$  (355).

En el caso del tumor renal con extensión venosa, éste representa un escenario clínico único para la evaluación del impacto volumen-resultado, al tratarse de una entidad clínica poco frecuente que precisa de un diagnóstico adecuado, de técnicas quirúrgicas complejas y determinadas por el nivel del trombo, así como una alta tasa de complicaciones. La evaluación del volumen de NR con trombectomía ha sido estudiado hasta la fecha tan sólo en un estudio de una cohorte canadiense donde no se demostró asociación entre la volumen-centro de la cirugía de CCR con extensión venosa y la MPO (356). Con datos del “Canadian Institute for Health Information” se identificaron 816 nefrectomías con trombec-

tomía realizadas entre 1998 y 2007. La tasa de MPO fue del 7% con una tasa de complicaciones del 78%. Los centros se dividieron en cuartiles según el número de casos por centro, sin definir el periodo de tiempo, a diferencia de otros estudios. En el análisis multivariante no se logró demostrar una asociación estadísticamente significativa entre el volumen-centro y la MPO, indicando que la edad, las comorbilidades y el uso de BPC eran factores predictivos de MPO.

Los sesgos de los estudios observacionales han de tenerse en cuenta considerando (i) el perfil del paciente, (ii) perfil de la intervención, (iii) perfil de la técnica quirúrgica y (iv) el periodo de tiempo establecido (357). Los centros de alto volumen son proclives a intervenir a pacientes con más comorbilidades. Comparamos cirugías laparoscópicas, abiertas o robóticas, de centros con distinto volumen y curva de aprendizaje, considerándolos procedimientos parejos. Hay estudios que consideran cómo criterio de búsqueda el proceso: definido por ejemplo cómo cáncer renal. Dentro de la cirugía de cáncer renal existen tres situaciones quirúrgicas estándar independientemente de las técnicas quirúrgicas empleadas, que incluyen la NR, la NP y la NR con trombectomía. No se deberían analizar dichos procedimientos en el mismo grupo, pues cada uno de ellos presenta un riesgo quirúrgico desigual. Los análisis longitudinales contemplan los mismos resultados en un periodo de tiempo extenso, sabiendo que la evolución en el diagnóstico, técnica y manejo de cada procedimientos ha evolucionado con el tiempo.

En resumen, la evidencia disponible del impacto del volumen-centro en los resultados perioperatorios es dispar, encontrándonos todavía lejos de poder modificar con la evidencia disponible recomendaciones para un modelo asistencial. La centralización de procesos podría mejorar la calidad asistencial, sin embargo, es difícil identificar qué procesos se beneficiarían de una centralización o qué aspectos no disponibles en centros de bajo volumen podrían corregirse evitando así la derivación. Además de evaluar la relación entre volumen-centro y resultados, se ha de analizar qué factores modificables (cuidados de soporte o unidades multidisciplinarias entre otras) son diferenciales según el volumen-centro para poder identificar los procesos a rectificar en la asistencia.

### ***1.8.3 Maniobras quirúrgicas especiales***

#### ***1.8.3.a Embolización preoperatoria***

La embolización arterial fue descrita en 1973 para el manejo paliativo del cáncer renal avanzado (358). Durante las últimas décadas los avances en las técnicas de radiología intervencionista han permitido aumentar las indicaciones de la embolización. Sin embargo, existe controversia en cuanto a si la embolización preoperatoria presenta beneficio alguno sobre las CPO y la supervivencia. El sangrado intraoperatorio es el factor modificable con mayor impacto sobre la MPO. Los beneficios que ofrece la embolización de la arteria renal previa a la cirugía son la reducción del sangrado intraoperatorio, reducción del tamaño tumoral, el colapso de la circulación colateral en la superficie renal permitiendo una disección y ligadura primaria de la vena renal (266). A las 24-48 horas tras la embolización se produce un edema reactivo en los tejidos perirrenales que facilitan la disección de las estructuras contiguas, reduciendo así el tiempo quirúrgico. A pesar de los beneficios intraoperatorios descritos, la embolización no esta exenta de riesgos con una toxicidad descrita en el 80% de los pacientes presentando fiebre, dolor en flanco, náuseas, hipertensión y hematuria, conocido cómo el síndrome postembolización.

Algunas series han defendido la embolización arterial preoperatoria, no obstante ninguna serie publicada ha podido demostrar beneficios en la SG y SCE (359–361). En un estudio reciente, Haddad y cols. realizaron embolización preoperatoria en el 23,5% de pacientes en una serie de CCR con extensión venosa con niveles  $\geq$ III sin demostrar diferencias en la tasa de complicaciones, avalando estudios previos que ya informaron de la ausencia de beneficio de la embolización sobre las CPO (362,363).

#### 1.8.3.b Técnicas de Movilización Hepática

La movilización medial del hígado se inicia con la sección del ligamento falciforme y ligamento redondo seguido de la incisión de los ligamentos hepáticos triangulares, comenzando con la sección del ligamento triangular izquierdo (Figura 21). Los ligamentos hepatoduodenales y hepatogástricos, así como las pequeñas venas hepáticas que drenan el lóbulo caudado deben también ser controladas para reducir el sangrado intraoperatorio (268,276,364). La disección del plano posterior de la VCI en su relación con la pared abdominal será determinante para el control circunferencial previo al clampaje. Para evitar la congestión hepática se puede realizar una maniobra de Pringle, que consiste en la oclusión temporal de la vena porta y del flujo arterial del hígado mediante clampaje en bloque del pedículo hepático. Estas maniobras pueden facilitar el acceso vascular y la exéresis del trombo en casos de niveles II y III (365).

#### 1.8.3.c Bypass veno-venoso

La técnica del BVV, de uso entre los cirujanos de trasplante hepático, consiste en la canulación de la VCI infrarrenal o vena femoral, y una segunda cánula de entrada superior a la VCI dónde se realice el clampaje distal o en su defecto por encima de la aurícula derecha (axilar, subclavia, vena cava superior yugular, cefálica). El BVV se realizará en casos de nivel II sin desarrollo de circulación colateral, que presenten inestabilidad hemodinámica con el clampaje de la VCI y casos seleccionados de nivel III. Con su uso, se ha observado menor pérdida de sangre y necesidad de transfusión, además de un menor tiempo operatorio en el BVV en comparación con el BCP (366).

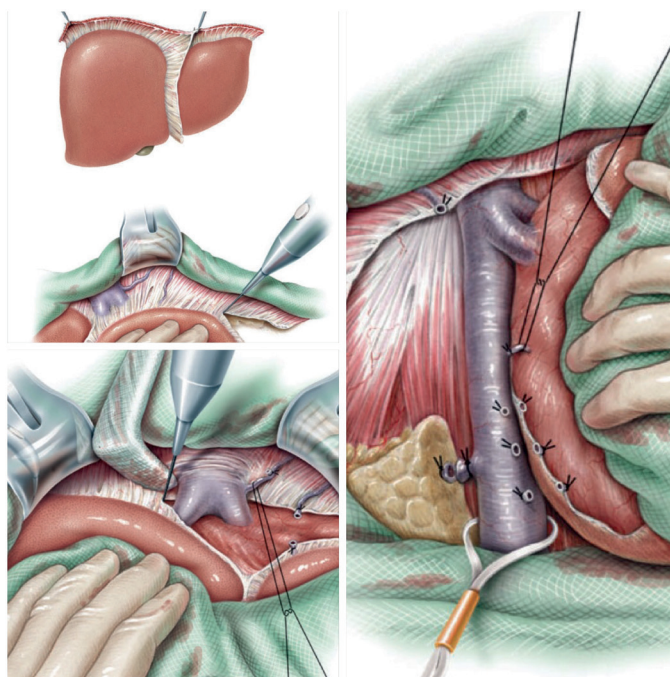


Figura 21. Movilización hepática.

#### 1.8.3.d Bypass Cardiopulmonar

El BCP proporciona un retorno venoso y aporte arterial continuo durante la oclusión de la VCI, gracias a la CEC. Ante riesgos de sangrado o hipoperfusión cerebral, la asociación con hipotermia profunda ha demostrado ser beneficiosa. El principal efecto adverso

de la CEC son los accidentes cerebrovasculares descritos en el 6,1%. Es por ello, que casos con trombo tumoral nivel III o nivel IV infra-auriculares se deben considerar alternativas como el BVV con la intención de evitar el uso del BCP (367,368).

#### 1.8.3.e Resección y reconstrucción de la VCI

El trombo tumoral puede invadir la pared de la VCI. Es en estos casos la resección de la pared de la vena es imperativa. Ante una resección mayor del 50% de la circunferencia vascular es necesaria la reconstrucción. Dentro de las diversas técnicas de cirugía reconstructiva vascular, se pueden realizar reconstrucciones parciales con parches o injertos, o prótesis en aquellas resecciones completas sin circulación colateral. La resección completa sin reconstrucción de la VCI se realizará cuando el trombo está íntimamente adherido a la VCI y el paciente presente circulación colateral. Las venas gonadales, venas lumbares y el sistema ácigos/hemiácigos son importantes canales para la circulación colateral cuando la VCI está ocluida en su totalidad. Por lo tanto, estos vasos no deberían ser ligados cuando se considere la resección sin reconstrucción de la VCI (272).

#### 1.8.4 Morbi-mortalidad perioperatoria

La nefrectomía con trombectomía de la VCI en un procedimiento asociado a un riesgo sustancial de morbilidad y MPO. Las complicaciones en la cirugía con trombo en cava se han asociado con el nivel del trombo en la VCI. Los niveles 0 y I se contemplan con el mismo riesgo quirúrgico que en la NR, excepto por el añadido de la manipulación de un trombo friable. El nivel del trombo tumoral se trata de una de las variables más estudiadas en el CCR con invasión venosa. Existe controversia de su impacto en la SCE, pero varias series han demostrado una relación controvertida entre la extensión craneal del trombo y un incremento en las CPO. En un análisis previo de la actual cohorte, se observaron un 34% y 13% de CPO globales y CPO graves, respectivamente. El nivel del trombo, según la clasificación de Mayo Clinic fue un factor predictivo independiente de CPO globales ( $p=0,001$ ) y CPO graves ( $p=0,029$ ), una vez ajustado por edad, ECOG, índice Charlson, IMC, forma de presentación, cN y metástasis sincrónicas (323).

Rigaud y cols., en una serie de 40 pacientes intervenidos en la década de los 90's, informaron de una morbilidad y MPO del 47,7% y 7,5%, respectivamente (369). A pesar de tener metástasis a distancia y estar sometidos a una cirugía con un alto riesgo de morbi-mortalidad, sólo el 47% de los pacientes eran susceptibles de tratamiento sistémico con inmunoterapia. La reflexión que deberíamos plantear, es cómo en una especialidad como al urología donde gracias a la revolución tecnológica y de terapias diana, se ha producido un cambio considerable en el manejo del cáncer renal, no es así en el CCR con extensión venosa obteniendo hoy resultados similares que hace 20 años. Una de las mayores series con CCR con invasión venosa con mención de las CPO es la de Blute y cols. (370). El nivel del trombo aumentaba significativamente los índices de CPO, 18%, 20% 26% y 47% para niveles 0, I, II y III, respectivamente. Las complicaciones más frecuentes fueron la hemorragia postoperatoria (3%), infección de herida quirúrgica (2,6%), íleo paralítico (5,2%), fallo renal agudo (1,8%) y tromboembolismo pulmonar (2,7%). Dentro de la gravedad de las CPO, aquella con mayor repercusión sobre la mortalidad es la embolización intraoperatoria con una incidencia del 1,5% asociada a una mortalidad del 75% (371). La MPO oscila entre el 5,6-10,5% en las series publicadas, donde los factores que



influyen sobre ésta son las comorbilidades, estado funcional (ECOG >1), presencia de metástasis sincrónicas y el nivel de trombo tumoral (173,322,326).

Las tasas de morbilidad en la literatura no han sido descritas de manera extensa, haciendo especial hincapié en los resultados oncológicos o la MPO (170,203,372). En el postoperatorio temprano la tasa de CPO globales reportado en las distintas series alcanza el 78%. La mayor cohorte canadiense de CCR con trombo en VCI presentaba un 75% de CPO globales, asociando la edad, las comorbilidades y el BPC con las mismas. En los centros de alto volumen, la mortalidad a 30 días oscila entre el 1,5% y el 10% (322,373). En un análisis multivariante el estado funcional preoperatorio, el nivel del trombo, la hipoalbuminemia y la elevación de la aspartato aminotransferasa se asociaron de manera independiente con el riesgo de CPO (322). Las complicaciones descritas más comunes incluyen la IR, insuficiencia hepática, complicaciones respiratorias (atelectasias, derrame pleural) y el sangrado. Las arritmias cardíacas, el taponamiento pericárdico y el tromboembolismo son menos frecuentes, descritas en niveles suprahepáticos.

Distintos factores modificables como la incisión, la técnica quirúrgica, las maniobras quirúrgicas especiales y la selección del paciente podrían incidir en los resultados perioperatorios. En un subanálisis de la actual cohorte, se demostró que los factores quirúrgicos relacionados con un incremento en la tasa de CPO fueron el tipo de incisión, el abordaje quirúrgico, las asociaciones de linfadenectomía, la resección o sustitución de la VCI y el uso de BPC (374). La adecuada selección de los pacientes que se beneficiarán de la cirugía, y qué técnica es la óptima según las características de la enfermedad-paciente-centro son un reto en la práctica clínica actual con el fin de mejorar los resultados perioperatorios.

## **1.9. Resultados oncológicos en el CCR con extensión venosa**

El impacto de la presencia y el nivel de trombo tumoral en el CCR ha sido ampliamente estudiado, pero el debate sobre su valor pronóstico independiente es controvertida (375). Wagner y cols. en una serie de 1192 pacientes con CCR con extensión venosa, indicaron que los pacientes con la participación única de la VR tenían una SG significativamente mayor que los niveles  $\geq I$ , independientemente de la presencia o no de enfermedad linfática o metastásica (172). Avalado por otras series representativas, la reclasificación de TNM se produjo en 2009 (155,370). La última actualización de la clasificación determinó un mejor pronóstico en pacientes con extensión venosa limitada a la vena renal frente a la extensión a VCI (155), con una SLP a 5 años del 40-65% en CCR no metastático vs. 6-28% en CCRm (172,198). La SLP en el CCR con extensión venosa no metastático varía de 38 a 116 meses, influenciada por el nivel del trombo, las características histológicas del tumor primario, y la presencia de enfermedad a distancia sincrónica reduce dicho PLP de 11 a 20 meses. Sin embargo, a pesar de que la invasión venosa no se correlaciona con la existencia de enfermedad ganglionar o metastásica (172,376), se han publicado numerosos trabajos demostrando que la afectación venosa y el estadio tumoral tienen repercusión sobre la supervivencia. La invasión de la luz del vaso ha sido ampliamente evaluada, no obstante poco se ha analizado sobre la invasión de la pared del vaso oscilando en las series publicadas del 4,7 al 40,5%. Hatcher y cols. demostraron la influencia de la invasión microscópica de la pared venosa en la SCE, respaldada por un estudio de la actual cohorte donde la invasión de la pared demostró estar relacionada con un mayor tamaño tumoral, mayor estadio patológico, el grado nuclear de Fuhrman y la invasión linfática (377,378). Las distintas series publicadas describen resultados similares en SCE en pacientes intervenidos de nefrecto-



mía con trombectomía sin estudios comparativos entre series que no hayan tenido un manejo quirúrgico en este perfil de pacientes. En la tabla 19 se resumen los resultados oncológicos de las series de CCR con extensión venosa, más representativas.

*Tabla 19. Resultados oncológicos de nefrectomía con trombectomía*

	n	Seguimiento, meses	SG a 5 años, %		SG, meses
			CCR vs CCRm	SG, %	
Staehler <sup>312</sup>	79	-	-	34	13 (CCRm)
Sweeney	96	25	40 vs. 28	35	35
Blute <sup>370</sup>	540	123	-	37-49,1	-
Moinzadeh <sup>144</sup>	153	60	-	29-52,7	-
Leivobich 2005	675	91,2	-	18,1-54,7	-
Haferkamp <sup>267</sup>	111	16,4	45,8 vs. 6,5	-	51,7 vs. 10,7
Lambert <sup>146</sup>	118	18	60,8 vs. 10	40,7	-
Klatte <sup>148</sup>	321	25	65 vs. 19	36	116 vs. 16
Wagner <sup>172</sup>	1192	61,4	-	-	52
Martinez-Salamanca <sup>155</sup>	1215	23	50 vs. 16	-	-
Stewart	94	17,4	-	43,7	65,6 vs. 15,7
García-Fadrique	167	13	-	31,5	-
Haddad <sup>205</sup>	166*	27,8	-	42,2	-

\*Nivel III-IV





## **2. JUSTIFICACIÓN: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 2. JUSTIFICACIÓN: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1 Hipótesis

1. El CCR con extensión venosa a la VCI es una entidad clínica poco frecuente que requiere de una intervención quirúrgica técnicamente compleja con un elevado riesgo de morbilidad y MPO significativa.
2. La evidencia disponible de los resultados perioperatorios de la cirugía de CCR con trombec-tomía proviene de series individuales con escaso número de pacientes y que se extienden a lo largo de un amplio periodo, dónde el desarrollo de las técnicas diagnósticas, la técnica quirúr-gica y los cuidados críticos perioperatorios han evolucionado pudiendo incidir en los resultados quirúrgicos.
3. Las variables predictivas actuales no contemplan la experiencia, traducida en volumen-cen-tro, como variable respuesta en los resultados perioperatorios de la cirugía renal con exéresis de trombo tumoral. Gracias a las series multi-institucionales de centros de tercer nivel, podemos analizar la casuística con un mayor número de pacientes y una mayor diversidad en el manejo preoperatorio, quirúrgico y postoperatorio.
4. Con la hipótesis que el volumen-centro determina los resultados perioperatorios, podríamos seleccionar qué perfil de paciente y en qué perfil-centro se beneficiaría de una reducción en las CPO y MPO, en una entidad clínica dónde se reconoce el elevado riesgo quirúrgico reflejando un posible impacto en el modelo asistencial actual.
5. La centralización de dicho procedimiento podría beneficiarse de una reducción en las CPO con un consiguiente beneficio en los resultados quirúrgicos y la SG.

### 2.2 Objetivos

- I. Evaluar el efecto volumen-centro (número de casos-año por centro) en la morbilidad y la MPO de la cirugía del CCR con extensión venosa.
- II. Determinar los factores pronósticos de las CPO, así como de la MPO y mortalidad global.







### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1 Ámbito del estudio

El estudio utiliza los datos reclutados por el Consorcio Internacional de Cáncer Renal con Trombo Venoso. Nombre original: “International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium” (IRCCVTC).

Fundado en el año 2006, el consorcio multi-institucional es liderado por John A. Libertino y coordinado por Juan I. Martínez-Salamanca. La base de datos matriz esta ubicada en el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Los estatutos del consorcio, revisados en junio 2015, se encuentran traducidos e incorporados en el anexo I.

La base de datos ha sido abierta para su actualización e incorporación de nuevos centros en dos ocasiones. El IRCCVTC se ha visto modificado en 3 etapas- resumidas en la tabla 20.

Tabla 20. Actualizaciones de la base de datos del IRCCVTC.

(2006-2012) 11 Instituciones (n = 1215)	(2012-2014) 21 Instituciones (n=2147)	(2014-actual) 23 Instituciones (n=2552)
Tamaño tumoral, N (%)	T stage, N (%)	T stage, N (%)
<4 cm 64 (6.1)	T3a 666 (37.8)	T3a 817 (32.9)
4-7 cm 260 (24.7)	T3b 869 (43.7)	T3b 1188 (47.9)
>7 cm 727 (64.2)	T3c 228 (13.0)	T3c 328 (13.2)
	T4 98 (5.6)	T4 149 (6.0)
N status, N (%)	N status, No. (%)	N status, N (%)
N0 685 (74.2)	N0 783 (59.6)	N0 1001 (55.2)
N+ 238 (25.8)	N+ 273 (20.8)	N+ 371 (19.9)
	Nx 257 (19.6)	Nx 440 (24.3)
Metastasis, N (%)	Metastasis, No. (%)	Metastasis, No. (%)
No 821 (75.6)	No 782 (77.0)	No 1986 (78.9)
Si 265 (24.4)	Si 234 (23.0)	Si 528 (21.1)

La última apertura de la base de datos fue en el periodo comprendido entre julio 2014 y noviembre 2014, abierta con tres objetivos:

1. Se cotejaron todos los datos introducidos hasta Julio 2014 con la solicitud de correcciones, aclaraciones o datos perdidos, a todos los centros. El anexo II muestra un formulario tipo de los remitidos a los 21 centros en julio 2014.
2. Actualización de pacientes intervenidos desde la última apertura, periodo comprendido entre enero 2012 a septiembre 2014.
3. Incorporación de dos nuevos centros.

### 3.2 Periodo de estudio

La base fue cerrada y los datos congelados para el actual análisis en diciembre 2014. El periodo de estudio incluye pacientes intervenidos de forma consecutiva entre enero 1980 y septiembre 2014, por CCR con extensión venosa en las 23 instituciones que forman el consorcio.

### 3.3 Diseño del estudio

Estudio multi-institucional retrospectivo observacional que analiza la relación de variables intraoperatorias y postoperatorias en el impacto de los resultados perioperatorios.

### 3.4 Muestra

Se reclutaron los pacientes intervenidos de forma consecutiva, de NR con tromboectomía por cáncer renal en los servicios de Urología de las 23 instituciones que componen el consorcio.

#### **España:**

- Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid
- Fundación Puigvert. Barcelona
- Hospital Universitario de Getafe. Madrid
- Hospital Universitario y Politécnico de la Fe. Valencia
- Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

#### **Europa:**

- Università Vita-Salute San Raffaele, Milan. Italia
- Universitätsklinik Heidelberg. Alemania
- Maggiore della Carità Hospital, Novara. Italia
- Universitätsklinikums Frankfurt. Alemania
- Medizinische Universität Graz. Austria
- Universitätsklinikum Würzburg. Alemania
- Ospedale Molinette, Torino. Italia

#### **Estados Unidos:**

- Lahey Hospital and Medical Center. Massachusetts
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Nueva York
- University of Miami. Florida
- NYU Langone Medical Center. Nueva York
- UC Davis Comprehensive Cancer Center. California
- Columbia University Medical Center. Nueva York
- Emory University. Atlanta
- University of North Carolina at Chapel Hill. Carolina del Norte
- USC Norris Comprehensive Cancer Center. California
- Weill Cornell Medical Center. Nueva York
- Oregon Health & Science University. Oregon



Prevía aprobación por el comité de ética de cada institución, los pacientes identificados con los criterios “cáncer renal”, “cáncer renal con extensión venosa” y “nefrectomía con trombectomía” fueron revisados retrospectivamente para la extracción de datos. Cada institución fue la responsable de la revisión de los datos clínicos, quirúrgicos, perioperatorios, patológicos y de seguimiento. Todos los datos introducidos hasta abril 2014 fueron revisados entre junio y septiembre 2014 por un mismo revisor, comprobando y solicitando la confirmación/revisión/aclaración de datos. Se introdujeron un total de 2552 pacientes intervenidos en el periodo comprendido entre Enero de 1972 y Septiembre 2014.

Se excluyeron del análisis:

- Aquellos intervenidos antes de enero 1980
- Las resecciones incompletas del trombo tumoral o tumor primario
- Los pacientes con ausencia de datos anatomo-patológicos

Un total de 31 pacientes fueron excluidos y la base de datos fue cerrada para su posterior análisis e interpretación estadística.

### 3.5 Variables analizadas

Las variables analizadas fueron definidas al inicio del consorcio con la creación de la hoja común de recogida de datos. Agrupadas en:

#### Demográficas

- Centro: # asignado por orden de entrada
- ID de paciente: # asignado global y # por centro.
- Sexo: varón/mujer
- Fecha de nacimiento

#### Diagnóstico

- Fecha de diagnóstico
- ECOG (0-4) al diagnóstico
- Estado funcional Karnofsky
- ASA (I-V)
- Índice de comorbilidad de Charlson
- Peso/talla/índice de masa corporal
- Forma de presentación: Incidental/Síntomas locales/Síntomas sistémicos
- Lado: Derecho (R), Izquierdo (L), Bilateral (B)
- Tamaño tumoral (cm)
- TNM clínico (2009)
- Metástasis sincrónicas: S/N, localización
- Evidencia de enfermedad ganglionar al diagnóstico: S/N
- Nivel del trombo (0-IV): según la clasificación de la Clínica Mayo
- Ecografía abdominal: S/N
- TAC toraco-abdomino-pélvico: S/N
- RM abdominal: S/N
- Ecocardiograma: S/N, transtorácico/transesofágico
- Laboratorio: hemoglobina, albúmina, creatinina, calcio, LDH, fosfatasa alcalina

### Datos quirúrgicos

- Fecha de cirugía
- Código de cirujano: asignado por el consorcio
- Nefrectomía: radical, parcial imperativa
- Embolización preoperatoria: S/N, fecha
- Tipo de incisión: laparotomía media +/- esternotomía, subcostal/Chevron, lumbar, toracoabdominal
- Duración de procedimiento quirúrgico (minutos)
- Abordaje quirúrgico: abierto/laparoscópico/robótico
- Movilización hepática: S/N
- Maniobra de Pringle: S/N, minutos
- Adrenalectomía: S/N
- Consistencia del trombo: friable, elástico, duro
- Cavotomía: S/N
- Cavectomía: S/N, parcial-parche/completa
- BCP: S/N, minutos, temperatura
- Linfadenectomía extendida: S/N

### Resultados perioperatorios

- Sangrado estimado (cc)
- Transfusión intraoperatoria: S/N, unidades de concentrados de hemáties
- Transfusión postoperatoria: S/N, unidades de concentrados de hemáties
- Mortalidad intraoperatoria: S/N
- CPO a 30 días (Clasificación Clavien-Dindo (379)): S/N, grado
- MPO a 30 días: S/N
- Laboratorio al alta: hemoglobina, creatinina, calcio, LDH

### Histopatología

- Tamaño tumoral (cm)
- Subtipo histológico: células claras, papilar, cromóforo, otros
- Grado de Fuhrman: I-IV
- Patrón sarcomatoide: S/N
- Invasión grasa perirrenal: S/N
- Invasión microscópica de la pared VCI: S/N
- Necrosis tumoral: S/N
- Invasión sistema colector: S/N

### Seguimiento

- Situación en seguimiento: vivo sin enfermedad, vivo con enfermedad, muerto, perdido
- Causa de muerte: muerto por la enfermedad, muerto por otra causa
- Fecha de muerte
- Fecha del último seguimiento

## 3.6 Grupos de estudio

Se agruparon los pacientes según el perfil de volumen-centro. Definimos la variable volumen-centro según el número de nefrectomías con trombectomía por CCR al año, independientemente de la incidencia de CCR en el área asistencial de cada institución. Para la ca-

tegorización del volumen-centro no se tuvieron en cuenta ninguna variable primaria del tumor considerando cualquier nivel del trombo.

El volumen-centro, expresado como la mediana del número de procedimientos por año, se evaluó primero como una variable continua. Para simplificar la presentación de nuestros resultados dividimos los centros en tertiles, creando una variable categórica, que define el volumen-centro en alto, medio y bajo volumen ( $AV \geq 8$  cirugías/año,  $MV 4-7$  cirugías/año,  $BV \leq 3$  cirugías/año). Los grupos se establecieron antes del análisis de resultados con el fin de evitar la selección de puntos de corte que pudiesen influenciar las asociaciones entre el volumen y resultado.

Centros	mediana cirugías /año	
Medizinische Universität Graz	17,04	
University of Miami	9,67	
Università Vita-Salute San Raffaele	9,36	Mediana $\geq 8$ /año Alto Volumen (AV)
Lahey Hospital and Medical Center	9,33	
Emory University	8,63	
Universitätsklinikum Würzburg	8,18	
Universitätsklinikums Frankfurt	6,9	
Oregon Health & Science University	6,75	
USC Norris Comprehensive Cancer Center	6,48	
Weill Cornell Medical Center	5,75	Mediana 4-7/año Medio Volumen (MV)
Universitätsklinik Heidelberg	5,43	
Ospedale Molinette	4,89	
UC Davis Comprehensive Cancer Center	4,61	
University of North Carolina at Chapel Hill	4,50	
NYU Langone Medical Center	4,29	
Columbia University Medical Center	4,29	
Maggiore della Carità Hospital	3,09	
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	2,95	
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña	2,76	Mediana $\leq 3$ /año Bajo Volumen (BV)
Fundación Puigvert	2,21	
Hospital Universitario de Getafe	2,13	
Hospital Universitario y Politécnico de la Fe	2,00	
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda	1,87	

### 3.7 Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos congelados en noviembre 2014 se realizó en el Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. En el análisis de datos, la descripción de las variables categóricas se realizó utilizando “números de casos” y “porcentajes” sobre la muestra evaluada. Se analizaron las asociaciones entre el volumen-centro, las CPO (globales y graves: Clavien  $\geq 3$ ), MPO (primeros 30 días tras la cirugía) y la mortalidad global. Para el estudio de la asociación entre variables categóricas se utilizó el test  $\chi^2$ . La relación de las variables continuas fueron analizadas por el test t-Student y la comparación múltiple por medio del análisis de varianza ANOVA.

Para el análisis de los factores predictivos que influían en las CPO y la MPO, se realizó un análisis de regresión múltiple mediante el modelo de regresión logística para medir la influencia simultánea e independiente de los factores. Se incluyeron aquellas variables que pudiesen ser determinadas antes o durante la intervención quirúrgica. La medida de efecto de cada variable se calculó a través del odds ratio (OR) o hazard ratio (HR). Las variables con valor  $p < 0,05$  en el análisis univariado, fueron incluidas en el análisis multivariado realizado mediante el método de análisis de factores múltiples de Cox. Se realizó la corrección de Bonferroni para reducir el riesgo de errores tipo I ante las comparaciones múltiples. Las curvas de SCE fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier aplicando el test de log-rank para la comparación de 2 o más grupos. Se estimó la fecha de la intervención quirúrgica como la fecha de inicio del seguimiento, y su último control o fecha del evento (muerte) como la fecha final del seguimiento. Se consideró una significación estadística del 0,05 y las estimaciones con un intervalo de confianza del 95%. El análisis de datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS v15.0.

### **3.8 Aspectos ético-legales**

Todos los datos obtenidos por cada institución fueron codificados previa introducción en la base de datos matriz. Se garantizó que toda la información clínica recogida sea con fines estrictamente científicos y de investigación, y respetando el carácter confidencial de dicha información, siguiendo la Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo.



## 4. RESULTADOS





## 4. RESULTADOS

### 4.1 Características generales de la muestra

Un total de 2521 sujetos fueron analizados, evaluando las características basales del paciente (variables demográficas), los datos preoperatorios del tumor (variables diagnósticas), los datos del procedimiento quirúrgico (variables quirúrgicas), así como los resultados histopatológicos (variables histopatológicas).

#### 4.1.1 Datos demográficos y diagnósticos

La muestra global presentaba una media de edad de  $62,7 \pm 11,4$  años, siendo el 65% varones. El IMC fue de  $28,5 \pm 8,3$  kg/m<sup>2</sup> y la media del índice de comorbilidad de Charlson de  $4,8 \pm 3,2$ . El 83% de los sujetos tenían un estado ECOG  $\leq 1$  al diagnóstico. La forma de presentación de la enfermedad fue incidental en el 31% de los casos, frente a un 42% con sintomatología local y un 27% con sintomatología sistémica.

La prueba de imagen más empleada en el diagnóstico inicial fue el TAC, apoyándose el diagnóstico del trombo tumoral en la RM en el 51% de casos. La lateralidad fue mayor en el riñón derecho, presentándose en el 62%. La media del tamaño tumoral medido por pruebas de imagen fue de  $9,2 \pm 3,9$  cm, teniendo sólo un 7% de los casos tumores menores de 4cm. La distribución del nivel del trombo esta representada en la figura 22, siendo un 35% de la cohorte niveles  $\geq$  III. En cuanto a la clasificación TNM, 13% y 4% fueron T3c y T4 al diagnóstico, respectivamente. Se identificó enfermedad ganglionar en el momento de la cirugía (cN1) en el 14% de los casos y metástasis sincrónicas en el 34%, siendo el pulmón la localización más frecuente de la diseminación a distancia.

#### 4.1.2 Datos quirúrgicos

La NR con trombectomía es la cirugía de elección en los casos de CCR con extensión venosa, pero la NP imperativa acompañada de la escisión del trombo tumoral fue realizada en 43 (1,7%) pacientes por localizarse en riñones únicos o ante la bilateralidad. El manejo preoperatorio de los sujetos incluyó la embolización preoperatoria de la arteria renal en el 17% de casos. El abordaje quirúrgico principal fue la cirugía abierta, recogiendo en la base de datos 98 procedimientos laparoscópicos y 9 casos de cirugía robótica. La incisión más frecuente fue la laparotomía media (52%) seguida de la incisión subcostal o Chevron, siendo la incisión lumbar la menos frecuente para los niveles infradiaphragmáticos. Un total de 492 (21%) pacientes fueron

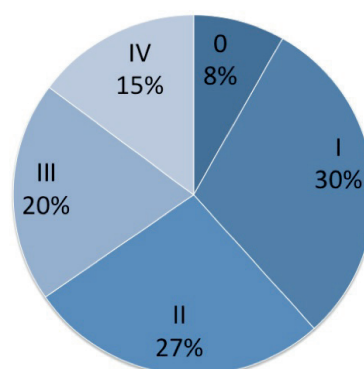


Figura 22. Distribución del nivel de trombo tumoral según Clasificación de la Clínica Mayo en la muestra global.

intervenidos a través de una incisión toraco-abdominal. En los niveles retrohepáticos la movilización hepática y la maniobra de Pringle fueron realizadas en el 33% y 19% de casos, respectivamente. La consistencia del trombo fue descrita por los cirujanos en tan sólo 492 casos, siendo friable (46%), elástico (26%) o duro (28%). La cavectomía fue realizada en 265 casos

y la linfadenectomía extendida en 805 (32%) sujetos. En los niveles III-IV, el procedimiento se acompañó de BCP en el 36% de casos. La duración media de los procedimientos para la cohorte global fue de  $298 \pm 150$  minutos, teniendo el 48% de las cirugías una duración mayor a 4 horas.

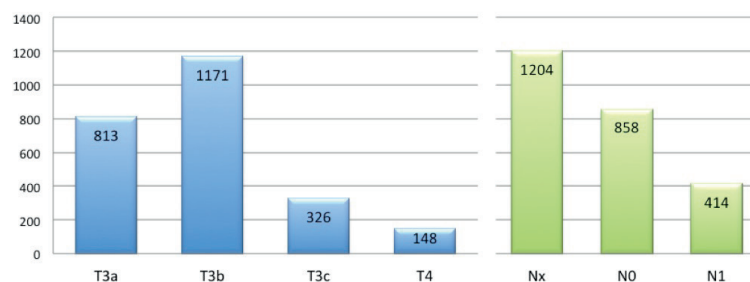


Figura 23. Distribución del pTNM para la muestra global.

#### 4.1.3 Resultados histopatológicos

La evaluación histopatológica de la muestra incluye 2118 (86%) CCR subtipo células claras, siendo los restantes subtipos papilar en el 6% y cromóforo el 2%. El TNM patológico se resume en la figura 23. El grado nuclear de Fuhrman fue 3-4 en el 68% de los tumores, presentando patrón sarcomatoide el 11% y necrosis tumoral un 49%. La invasión de la grasa perirrenal, la invasión microscópica de la pared de la vena o la invasión del sistema colector fueron descritas en el 61%, 20% y 19%, respectivamente.

## 4.2 Características según el perfil volumen-centro

### 4.2.1 Descripción del perfil volumen-centro

Las 23 instituciones que forman el consorcio son hospitales universitarios. El abordaje multidisciplinar, apoyado en las unidades de trasplante hepático, cirugía vascular o cirugía cardio-torácica, fue común en todos los centros para niveles supradiafragmáticos. La categorización según el volumen-centro agrupó las instituciones en 6 centros de AV, 10 centros de MV y 7 centros de BV. No se calculó el volumen-cirujano ante la ausencia de información sobre los cirujanos en nueve instituciones.

La edad y el estado funcional en el momento del diagnóstico fueron similares entre los tres grupos. Se observaron diferencias para determinadas características basales y diagnósticas de los pacientes entre los distintos centros agrupados por volumen-centro, resumidas en la tabla 21. Los pacientes intervenidos en centros de MV presentaban un mayor IMC ( $p < 0,001$ ) y mayor índice de comorbilidad de Charlson ( $p < 0,001$ ) en comparación con centros de AV y BV. La sintomatología local como forma de presentación fue más frecuente en los centros BV ( $p < 0,001$ ), siendo la sintomatología sistémica mayor en los centros de MV. Las características del tumor antes de la cirugía reflejaron que los centros de MV intervenían tumores con mayor cT y mayor nivel de trombo ( $p = 0,007$ ), siendo los centros de AV los que realizaban un mayor volumen de nefrectomía citorreductora con trombectomía ( $p < 0,001$ ).

Tabla 21. Características generales según el volumen-centro.

	Alto volumen (6)	Medio volumen (10)	Bajo volumen (7)	
n	1384	810	327	
Sexo n (%)				
Masculino	883 (64)	542 (67)	220 (67)	p=0,24
Edad, media (DE)	62,6 (11,1)	63,1 (11,2)	61,2 (12,7)	p=0,126
IMC, media (DE)	27,2 (5,6)	29,6 (10,0)*	26,8 (4,2)	p<0,001
IC Charlson, media (DE)	3,1 (2,5)*	5,7 (3,2)	4,9 (2,8)	p<0,001
ECOG, n (%)				p=0,24
0	182 (40)	327 (45)	113 (47)	
1	188 (41)	284 (39)	88 (36)	
≥2	85 (19)	109 (16)	41 (17)	
Presentación				p<0,001
Incidental, n (%)	163 (38)	221 (30)	67 (22)	
Síntomas locales, n (%)	168 (39)	274 (38)	183 (59)	
Síntomas sistémicos, n (%)	102 (24)	231 (32)	61 (20)	
Lateralidad, derecha	787 (57)	536 (66)	231 (71)	p<0,001
Tamaño tumoral, media (DE)	8,8 (3,8)*	9,8 (4,1)	9,6 (3,6)	p<0,001
≤4cm, n (%)	123 (9)	33 (4)	14 (4)	
4-7cm	417 (31)	202 (26)	69 (22)	
7-10 cm	827 (61)	546 (70)	228 (73)	
T clínico, n (%)				p<0,001
≤T3a	270 (45)*	150 (24)	55 (27)	
T3b	258 (43)	339 (54)	121 (59)	
T3c	61 (10)	111 (18)*	19 (9)	
T4	17 (3)	33 (5)	11 (6)	
N clínico, n (%)				p<0,001
Nx	745 (54)	348 (43)	62 (19)	
N0	472 (34)	350 (43)	202 (62)	
N1	167 (12)	112 (14)	63 (19)	
Metástasis sincrónicas, n (%)	231 (36)	232 (33)	76 (32)	p<0,001
Nivel del trombo, n (%)				p=0,007
0-II	550 (67)	493 (61)	185 (70)	
III-IV	270 (33)	316 (39)*	80 (30)	
Pruebas Diagnósticas, n (%)				
RM	258 (41)	384 (63)*	132 (48)	p<0,001
Ecocardiograma	57 (27)	205 (33)	39 (17)	p<0,001
Transtorácico	43 (75)	50 (32)	17 (55)	
Transesofágico	14 (25)	106 (68)*	14 (45)	

Abreviaturas; IMC: índice de masa corporal, IC Charlson: Índice de comorbilidad de Charlson, ECOG: Escala Eastern Cooperative Oncology Group, ASA: Clasificación American Society of Anesthesiologists, TAC: tomografía axial computerizada, RM: resonancia magnética

\*Diferencias determinadas por el grupo

#### 4.2.2 Datos quirúrgicos

Los datos quirúrgicos disponibles para el presente análisis, se resumen según el volumen-centro en la tabla 22. Observamos que la embolización preoperatoria es infrecuente en los centros de BV. No se observaron diferencias en la duración de la cirugía. La incisión toraco-abdominal se realiza más en centros de MV, sin embargo es en dichos centros donde la movilización hepática es menos común. La linfadenectomía extendida se realiza con más frecuencia en centros de BV. se observaron diferencias entre el uso de BCP entre centros.

Tabla 22. Características del procedimiento quirúrgico según el volumen-centro.

	Alto volumen (6)	Medio volumen (10)	Bajo volumen (7)	p
Cirugía, n (%)				p=0,03
NxR	1355 (98)	793 (98)	327 (100)	
NxPI	29 (2)	14 (2)	-	
Embolización preoperatoria, n (%)	114 (18)	154 (22)	2 (1)	p<0,001
Incisión, n (%)				p<0,001
Laparotomía media anterior	736 (68)	401 (52)	178 (66)	
Chevron o Subcostal	156 (14)*	59 (8)	20 (7)	
Lumbar	55 (5)	31 (4)	7 (3)	
Toraco-abdominal	138 (13)	288 (37)*	66 (24)	
Abordaje, n (%)				p=0,18
Abierto	1320 (95)	765 (95)	320 (97)	
Laparoscópico	60 (5)	31 (5)	7 (3)	
Robótico	2 (-)	7 (-)	-	
Mobilización hepática, n (%)	188 (40)	187 (26)*	94 (37)	p<0,001
Maniobra de Pringle, n (%)	46 (7)	167 (22)*	32 (12)	p<0,001
Cavotomía, n (%)	327 (61)	532 (68)	190 (74)	p=0,001
Cavectomía, n (%)	178 (13)	52 (6)*	35 (10)	p<0,001
Linfadenectomía extendida, n (%)	280 (46)	369 (49)	156 (63)*	p<0,001
Bypass Cardiopulmonar, n (%)	133 (15)	81 (12)	27 (10)	p=0,052
Duración de cirugía, n (%)				
< 4 horas	436 (54)	361 (50)	150 (53)	p=0,45

Abreviaturas; NxR: Nefrectomía radical, NxPI: Nefrectomía parcial imperativa.

#### 4.2.3 Resultados perioperatorios

Las variables resultado incluidas en el estudio fueron: tasa de transfusión perioperatoria, CPO (globales y graves) y MPO a 30 días. La mediana de sangrado intraoperatorio fue de 1000cc (RIQ 500-2500) con una tasa de transfusión global del 45% (39%, 56% y 46% para AV, MV y BV, respectivamente, p<0,001). La mediana de unidades de transfusión fue de 5 unidades (RIQ 3-10). Un total de 1433 pacientes tenían información completa sobre las CPO, incluyendo el grado según la clasificación Clavien-Dindo (380). Los resultados mostraron que 806 (57%) pacientes presentaron CPO, siendo en 177 (12,5%) casos CPO graves (Clavien ≥3). En el análisis comparativo según el volumen-centro se observaron diferencias tanto en las CPO globales, más frecuentes en BV, cómo en las CPO graves siendo significativamente menores en AV, representadas en la

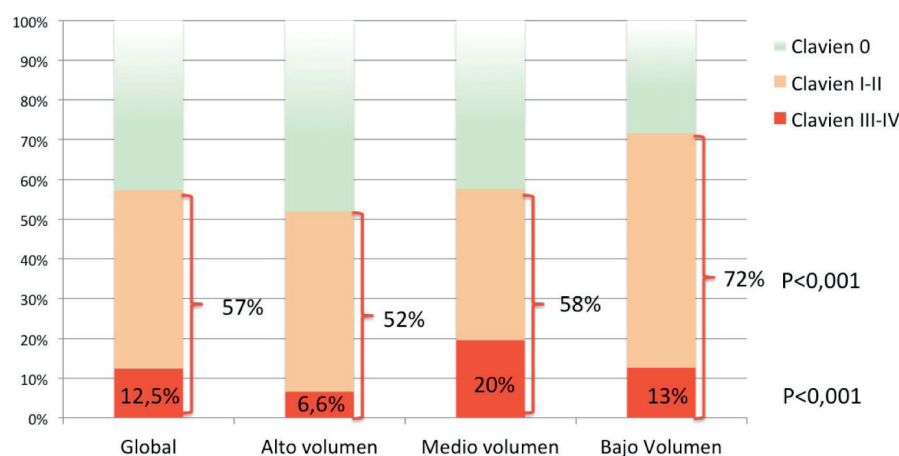


Figura 24. Histograma de complicaciones perioperatorias según el volumen-centro.

figura 24. Un total de 19 muertes sucedieron durante el procedimiento, observándose una MPO en 121 (5%) casos. La MPO fue significativamente menor en centros de AV (3%) en comparación con centros de MV (8%) y BV (7%),  $p<0,001$ .

### 4.3 Complicaciones perioperatorias

#### *Variables relacionadas con las CPO Globales a 30 días*

La tasa de CPO globales fue del 57%, siendo la complicación más frecuente la transfusión de concentrados de hematíes (45%) y las relacionadas con la herida quirúrgica (39%). Las CPO descritas incluyeron fiebre postoperatoria (11%), íleo adinámico (9%), neumotórax (4%), coagulopatía (4%), pancreatitis (2%), y embolia pulmonar (2%). Se consideraron las variables conocidas antes y durante el procedimiento quirúrgico para el análisis de resultados perioperatorios.

En el análisis univariante, se identificaron como factores predictivos de CPO globales a 30 días: edad, índice de comorbilidad de Charlson  $>4$ , ECOG  $>1$ , tamaño tumoral y estadio clínico. El nivel del trombo no demostró ser predictor de CPO. Considerando el perfil del centro y las características quirúrgicas, fueron factores predictores de CPO globales a 30 días: volumen-centro, embolización preoperatoria, duración del procedimiento mayor a 4 horas, movilización hepática, cavectomía y transfusión perioperatoria.

En la tabla 23 se resumen el análisis univariante y multivariante de las variables relacionadas con las CPO globales a 30 días, conocidas antes de la cirugía o realizadas durante la cirugía. Se identificaron como factores predictivos independientes de CPO globales a 30 días el índice de comorbilidad de Charlson  $>4$ , volumen-centro y cT.

#### *Variables relacionadas con las CPO Graves a 30 días*

Las CPO graves, consideradas aquellas mayores de grado III según la clasificación de Clavien-Dindo, ocurrieron en el 12,5% de los casos. En el análisis univariante se demostró asociación entre las CPO graves y el índice de comorbilidad de Charlson  $>4$ , cT, nivel del trombo  $\geq$ III, volumen-centro, embolización preoperatoria, maniobra de Pringle y linfadenectomía extendida (tabla 24). Una vez introducidas en el modelo multivariante, los únicos factores predictivos de CPO graves a 30 días de manera independiente sobre el resto de variables paciente/tumor/procedimiento, fueron T clínico (cT3b  $p=0,009$  y cT3c  $p<0,001$ ) y volumen-centro ( $p=0,008$ ), con un mayor riesgo de CPO graves en los centros de MV ( $p=0,004$ ).

Tabla 23. Factores predictivos de complicaciones perioperatorias globales a 30 días.

Variables	Análisis Univariante			Análisis Multivariante		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
No. Eventos, (%)	821 (57,3)			821 (57,3)		
Sexo, M	1,06	0,96-1,17	p=0,25			
Edad						
≤50	Ref.		p=0,02			
51-74	1,50	1,11-2,02				
≥75	1,26	0,86-1,85				
IMC	0,79	0,59-1,07	p=0,19			
Charlson CI, >4	1,30	1,14-1,48	p<0,001	<b>1,35</b>	<b>1,06-1,85</b>	<b>p=0,05</b>
ECOG PS						
0	Ref.		p=0,04			
1	0,74	0,57-0,96				
≥2	1,01	0,73-1,40				
Presentación						
Incidental	Ref.		p=0,20			
Síntomas Locales	0,98	0,74-1,29				
Síntomas Sistémicos	1,26	0,92-1,72				
Tamaño tumoral						
≤4cm	Ref.		p=0,07			
4-7cm	0,74	0,45-1,22				
≥7	0,62	0,39-0,99				
Lateralidad, D	1,14	0,43-3,01	p=0,77			
cT						
≤T3a	Ref.		p<0,001	Ref.		p=0,11
T3b	1,76	1,36-2,29		<b>1,41</b>	<b>1,01-1,99</b>	<b>p=0,05</b>
T3c	2,01	1,36-2,96		<b>1,77</b>	<b>1,07-2,92</b>	<b>p=0,03</b>
T4	1,98	1,09-3,58		1,32	0,63-2,77	p=0,46
cN+	0,58	0,45-0,76	p<0,001			
cM+	1,26	0,98-1,63	p=0,08			
Nivel del trombo, III-IV	1,01	0,92-1,11	p=0,82			
Volumen-centro						
AV	Ref.		p<0,001	<b>Ref.</b>		<b>p&lt;0,001</b>
MV	1,26	1,00-1,58		<b>1,71</b>	<b>1,19-2,44</b>	<b>p=0,004</b>
BV	2,34	1,69-3,24		<b>4,18</b>	<b>2,62-6,70</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Duración IQx, >4h	1,21	1,10-1,32	p<0,001			
Embolización preoperatoria	1,20	1,06-1,36	p=0,008			
Incisión						
Lumbotomía	Ref.		p<0,001			
Laparotomía media anterior	0,49	0,29-0,86				
Toraco-abdominal	0,63	0,36-1,11				
Chevron o Subcostal	4,17	1,29-13,43				
Tipo de abordaje	0,90	0,75-1,10	p=0,34			
Maniobra de Pringle	1,02	0,90-1,17	p=0,72			
Mobilización hepática	1,15	1,02-1,30	p=0,02			
Cavectomía	0,60	0,50-0,74	p<0,001			
Linfadenectomía extendida	0,91	0,81-1,02	p=0,09			
Bypass Cardiopulmonar	1,04	0,92-1,18	p=0,51			
Transfusión perioperatoria	1,21	1,09-1,34	p<0,001			



Tabla 24. Factores predictivos de complicaciones perioperatorias graves a 30 días.

Variables	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
No. Eventos, (%)	177 (12,4)			177 (12,4)		
Sexo, M	0,95	0,70-1,27	p=0,71			
Edad						
≤50	Ref.		p=0,96			
51-74	1,11	0,69-1,76				
≥75	1,09	0,60-1,97				
IMC	0,73	0,49-1,10	p=0,10			
Charlson CI, >4	1,38	1,00-1,90	p=0,05			
ECOG PS						
0	Ref.		p=0,45			
1	0,79	0,55-1,14				
≥2	0,90	0,57-1,44				
Presentación						
Incidental	Ref.		p=0,73			
Síntomas Locales	1,02	0,69-1,50				
Síntomas Sistémicos	0,87	0,55-1,34				
Tamaño tumoral						
≤4cm	Ref.		p=0,24			
4-7cm	1,39	0,60-3,23				
≥7	1,74	0,79-3,85				
Lateralidad, D	0,42	0,13-1,31	p=0,13			
cT						
≤T3a	Ref.		p<0,001	<b>Ref.</b>		<b>p=0,005</b>
T3b	2,18	1,44-3,30		<b>2,03</b>	<b>1,19-3,45</b>	<b>p=0,009</b>
T3c	3,39	2,02-5,73		<b>4,24</b>	<b>1,89-9,54</b>	<b>p&lt;0,001</b>
T4	2,37	1,06-5,29		1,57	0,58-4,26	p=0,38
cN+	1,07	0,71-1,61	p=0,38			
cM+	0,77	0,53-1,12	p=0,17			
Nivel del trombo, III-IV	1,33	1,00-1,77	p=0,05			
Volumen-centro						
AV	Ref.		p<0,001	<b>Ref.</b>		<b>p=0,008</b>
MV	3,46	2,39-5,03		<b>1,69</b>	<b>1,02-2,80</b>	<b>p=0,04</b>
BV	2,06	1,25-3,37		0,73	0,37-1,47	p=0,38
Duración IQx, >4h	1,01	0,76-1,34	p=0,95			
Embolización preoperatoria	0,49	0,28-0,88	p=0,01			
Incisión	1,36	0,60-3,08	p=0,64			
Tipo de abordaje	1,16	0,57-2,37	p=0,68			
Maniobra de Pringle	1,90	1,37-2,65	p<0,001			
Mobilización hepática	0,84	0,59-1,18	p=0,32			
Cavectomía	0,71	0,44-1,15	p=0,15			
Linfadenectomía extendida	1,32	0,98-1,76	p=0,06			
Bypass Cardiopulmonar	0,95	0,63-1,44	p=0,82			
Transfusión perioperatoria	1,19	0,89-1,60	p=0,24			

#### 4.4 Mortalidad perioperatoria

El análisis univariante demostró una relación entre la MPO y un índice de comorbilidad de Charlson  $>4$ , ECOG  $\geq 2$ , presencia de síntomas sistémicos, cT, cN, nivel del trombo, volumen-centro, duración de la intervención  $>4$  horas, maniobra de Pringle, BCP, transfusión perioperatoria y CPO graves (tabla 25). La MPO fue mayor en centros de MV y BV, 8% y 7%, frente a una MPO del 3% en los centros de AV ( $p < 0,001$ ). Las variables conocidas previas y durante el procedimiento podrían identificar qué pacientes y con qué características de la enfermedad presentan un mayor riesgo de MPO.

En el análisis multivariante se identificaron como factores predictivos de MPO el índice de comorbilidad de Charlson y un ECOG  $\geq 2$ . A pesar de una mayor incidencia de MPO en la evaluación del volumen-centro, éste no demostró ser factor pronóstico independiente. Si bien, se demostró que sólo un peor estado funcional y un alto índice de comorbilidades predicen un mayor riesgo de MPO, pudiendo identificar qué pacientes frágiles podrían no ser candidatos a una cirugía de CCR con trombo en VCI.

#### 4.5 Análisis de la supervivencia cáncer específica

La mediana de seguimiento de la cohorte global fue de 20,7 meses (RIQ 7,1-55,8), y de 34,7 meses (RIQ 11,1-77,2) para los sujetos vivos. Se excluyeron 374 pacientes por pérdida de seguimiento para el análisis de supervivencia. Un total de 1410 pacientes presentaron el evento MCE a lo largo del seguimiento.

##### *Análisis de los factores pronósticos de MCE y cálculo de la SCE*

En el análisis de las variables relacionadas con la MCE se incluyeron las características histopatológicas, a diferencia de los análisis previos. En el análisis univariante y multivariante, tabla 26, se identificaron como factores pronósticos independientes de MCE el índice de comorbilidad de Charlson  $>4$  ( $p=0,05$ ), nivel del trombo  $\geq \text{III}$  ( $p=0,05$ ), pT4 ( $p < 0,001$ ), grado nuclear de Fuhrman IV ( $p=0,04$ ), subtipo histológico papilar ( $p=0,003$ ), invasión grasa ( $p=0,02$ ) y metástasis sincrónicas ( $p=0,003$ ).

La SCE a 1, 5 y 10 años fue de 74,4%, 44,5%, y 30,5%, respectivamente. Se encontraron diferencias en SCE entre los grupos de volumen-centro (log-rank  $p=0,007$ ) con una estimación de SCE a 5 años de 47,9%, 38,3% y 40,0% para los centros de AV, MV y BV, sin demostrarse una asociación independiente en el análisis multivariante ( $p=0,13$ ). En la figura 26 se muestran las curvas de supervivencia según el volumen-centro.

La estimación de SCE en función del índice de comorbilidad de Charlson fue de 78 meses para índices  $\leq 4$  y de 19 meses para índices  $>4$ , observándose diferencias en SCE reflejadas en la figura 27 (log-rank  $p < 0,001$ ). Con respecto al nivel del trombo, la estimación de SCE fue de 48 meses para niveles 0-II frente a una mediana de 19 meses para niveles III-IV, figura 28 (log-rank  $p < 0,001$ ).

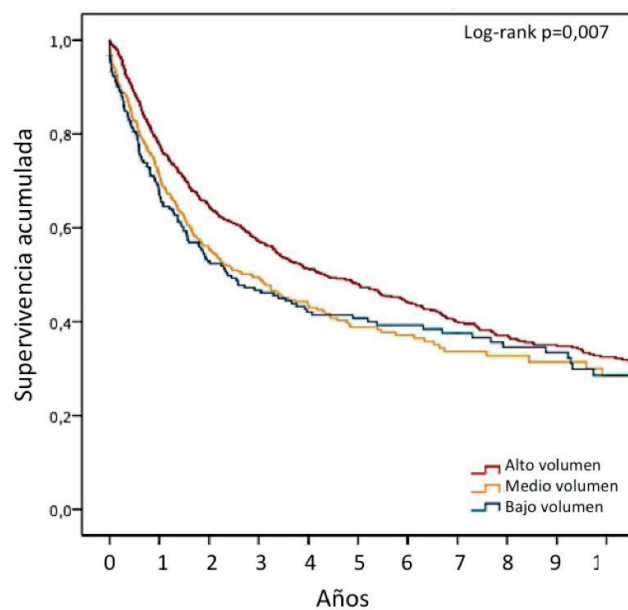
Ninguna variable quirúrgica se relacionó con la SG, siendo los factores con mayor peso en la predicción de MCE las características histopatológicas: pT4 (HR 2,89), metástasis sincrónicas (HR 2,10) y el subtipo histológico papilar (HR 2,20).

Tabla 25. Factores pronósticos de mortalidad perioperatoria.

Variables	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
No. Eventos, (%)	121 (5,2)			121 (5,2)		
Sexo, M	1,19	0,82-1,74	p=0,36			
Edad						
≤50	Ref.		p=0,28			
51-74	1,07	0,58-1,98				
≥75	1,99	1,00-3,97				
Charlson CI, >4	3,88	2,17-6,94	p<0,001	<b>3,28</b>	<b>1,63-6,56</b>	<b>p=0,001</b>
ECOG PS						
0	Ref.		p<0,001	Ref.		p=0,001
1	1,09	0,63-1,88		1,41	0,67-2,93	p=0,37
≥2	3,27	1,90-5,64		<b>3,91</b>	<b>1,82-8,37</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Presentación						
Incidental	Ref.		p=0,02			
Síntomas Locales	1,57	0,88-2,78				
Síntomas Sistémicos	2,39	1,33-4,29				
Tamaño tumoral						
≤4cm	Ref.		p=0,25			
4-7cm	1,11	0,41-2,98				
≥7	2,00	0,79-4,95				
Lateralidad, D	0,31	0,70-1,40	p=0,13			
cT						
≤T3a	Ref.		p<0,001			
T3b	1,94	1,06-3,57				
T3c	4,85	2,47-9,59				
T4	6,42	2,72-15,16				
cN+	2,09	1,31-3,35	p=0,002			
cM+	1,41	0,88-2,26	p=0,15			
Nivel del trombo, III-IV	2,28	1,59-3,28	p<0,001			
Volumen-centro						
AV	Ref.		p<0,001			
MV	2,75	1,81-4,16				
BV	2,12	1,21-3,71				
Duración IQx, >4h	1,56	1,06-2,30	p=0,02			
Embolización preoperatoria	1,03	0,61-1,74	p=0,91			
Incisión	1,16	0,35-3,79	p=0,81			
Tipo de abordaje	1,71	0,55-5,26	p=0,34			
Maniobra de Pringle	3,47	2,34-5,18	p<0,001			
Mobilización hepática	1,02	0,62-1,67	p=0,95			
Cavectomía	1,11	0,61-2,02	p=0,74			
Linfadenectomía extendida	0,73	0,48-1,12	p=0,15			
Bypass Cardiopulmonar	2,19	1,45-3,30	p<0,001			
Transfusión perioperatoria	1,98	1,38-2,83	p<0,001			
Complicaciones globales	1,50	0,99-2,33	p=0,053			
Complicaciones graves	3,52	2,36-5,26	p<0,001			

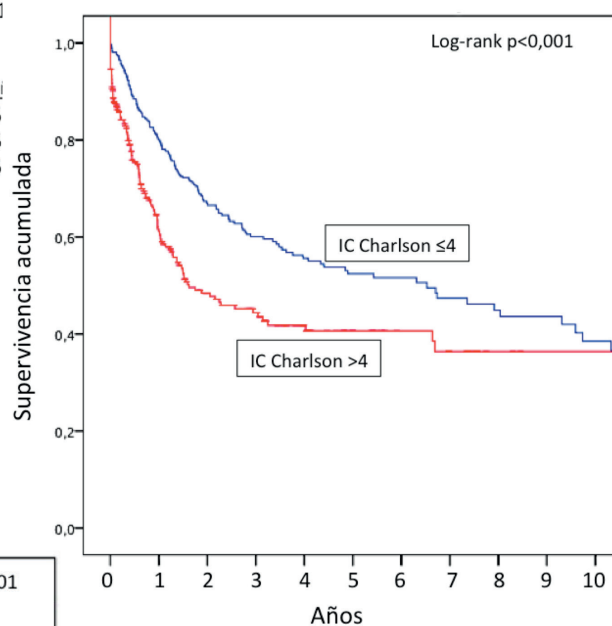
Tabla 26. Factores pronósticos de mortalidad cancer específica.

Variables	Univariante			Multivariante		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
No. Eventos, (%)	1410 (65,7)			1410 (65,7)		
IMC	0,95	0,76-1,18	p=0,95			
Charlson CI, >4	1,65	1,31-2,11	p<0,001	<b>1,39</b>	<b>1,04-1,87</b>	<b>p=0,03</b>
ECOG PS						
0	Ref.		p<0,001			
1	1,26	1,06-1,51				
≥2	2,09	1,67-2,63				
Presentación						
Incidental	Ref.		p<0,001			
Síntomas Locales	1,08	0,89-1,33				
Síntomas Sistémicos	1,91	1,56-2,36				
Tamaño tumoral						
≤4cm	Ref.		p<0,001			
4-7cm	1,49	1,07-2,07				
≥7	2,29	1,68-3,14				
Nivel del trombo, III-IV	1,65	1,41-1,91	p<0,001	<b>1,73</b>	<b>1,23-2,44</b>	<b>p=0,002</b>
Volumen-centro						
AV	Ref.		p=0,007			
MV	1,23	1,07-1,42				
BV	1,21	1,01-1,46				
Duración IQx, >4h	1,56	1,35-1,82	p<0,001			
Embolización preoperatoria	1,10	0,90-1,35	p=0,34			
Maniobra de Pringle	1,56	1,26-1,98	p<0,001			
Mobilización hepática	1,32	1,09-1,61	p=0,006			
Cavectomía	1,33	1,08-1,66	p=0,009			
Linfadenectomía extendida	1,42	1,16-1,74	p=0,001			
Bypass Cardiopulmonar	1,55	1,36-1,75	p<0,001			
Transfusión perioperatoria	1,55	1,36-1,75	p<0,001			
pT						
T3a	Ref.		p<0,001	Ref.		p=0,001
T3b	3,39	0,85-13,62		1,11	0,74-1,65	p=0,63
T3c	4,97	1,23-20,08		1,25	0,73-2,16	p=0,42
T4	8,79	2,16-35,75		<b>2,89</b>	<b>1,65-4,95</b>	<b>p&lt;0,001</b>
pN+	3,09	2,61-3,65	p<0,001			
pM1	2,79	2,38-3,27	p<0,001	<b>2,10</b>	<b>1,51-2,92</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Subtipo histológico, papilar	2,26	1,77-2,88	p<0,001	<b>2,20</b>	<b>1,36-3,55</b>	<b>p=0,001</b>
Grado de Fuhrman						
I-II	Ref.		p<0,001	Ref.		p=0,02
III	1,74	1,48-2,06		1,43	0,98-2,09	p=0,06
IV	2,98	2,46-3,62		<b>1,84</b>	<b>1,20-2,81</b>	<b>p=0,005</b>
Patrón Sarcomatoide	2,03	1,67-2,46	p<0,001			
Invasión grasa perirrenal	2,09	1,78-2,47	p<0,001	<b>1,48</b>	<b>1,07-2,05</b>	<b>p=0,02</b>
Invasión microscópica VCI	0,82	0,68-1,01	p=0,06			



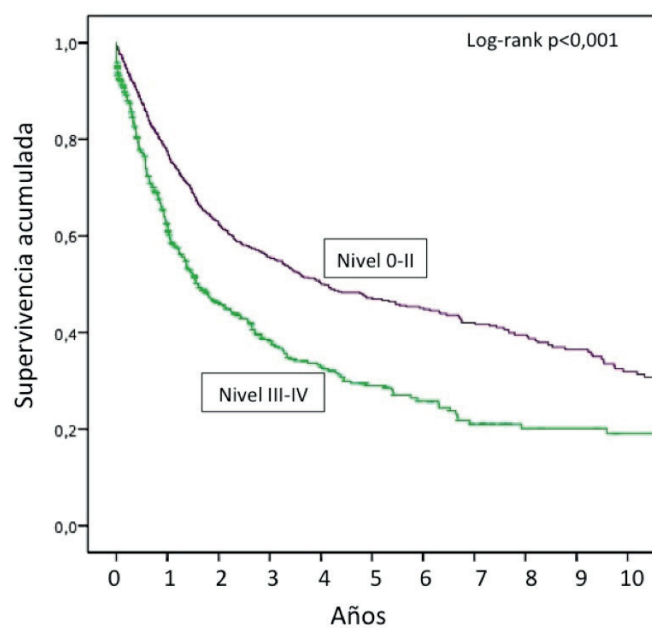
	SG a 1 año	SG a 5 años	SG a 10 años
Centros AV	77,8%	47,9%	32,2%
Centros MV	71,3%	38,3%	28,4%
Centros BV	66,9%	40,0%	27,2%

Figura 25. Curva de supervivencia según el volumen-centro.



	SG a 1 año	SG a 5 años	SG a 10 años
IC Charlson $\leq 4$	79,7%	52,4%	36,6%
IC Charlson $> 4$	61,0%	39,0%	-

Figura 26. Supervivencia cáncer específica en pacientes con índice de comorbilidad de Charlson  $\leq 4$  vs.  $> 4$ .



	SG a 1 año	SG a 5 años	SG a 10 años
Nivel trombo 0-II	77,4%	46,9%	31,3%
Nivel trombo III-IV	61,5%	28,5%	17,9%

Figura 27. Supervivencia cáncer específica en pacientes con niveles 0-II vs. III-I.







## 5. DISCUSIÓN



## 5. DISCUSIÓN

La presentación de CCR con extensión venosa es poco frecuente. La forma de presentación se verá influenciada por el nivel del trombo y el consiguiente desarrollo de la circulación colateral, determinando su extremo cefálico el manejo quirúrgico. Las series publicadas describen resultados perioperatorios de series de casos con variabilidad en el nivel de trombo en cada serie. Hasta la fecha, la mayor muestra de CCR con invasión venosa la forma la cohorte del presente estudio con un total de 2552 pacientes recogidos en la última actualización.

La edad media de 62,7 años es similar a las series publicadas, con dos tercios representada por varones (381). La distribución del nivel del trombo varia entre los distintos grupos, informando algunos de ellos sólo sobre niveles III-IV, presente en el 35% de nuestra muestra (363). Con el fin de poder identificar qué pacientes se benefician de la cirugía, y qué características del centro y del procedimiento quirúrgico podrían impactar en la morbilidad perioperatoria, el presente trabajo analiza las variables conocidas en el momento de la intervención que permitan mejorar la calidad de un modelo asistencial en una cirugía de alto riesgo cómo la cirugía del CCR con extensión venosa..

### 5.1 Características de la muestra a estudio

La población del estudio presenta una distribución de variables similar a otras series descritas, con una representación de niveles infradiafragmáticos en el 67% de sujetos frente al 53-91% de las series más representativas (172,369,370,382). La forma de presentación más frecuente fueron los síntomas locales, el subtipo histológico principal fue el subtipo células claras (>80%), el patrón sarcomatoide fue descrito en el 11% de casos, y la invasión de la grasa y la necrosis tumoral estaban presentes en el 61% y 49%, respectivamente (266,363,370,382). Wagner y cols. en su serie de 1192 pacientes, informaron de un 93% de subtipo células claras y un tamaño medio tumoral de 8,9 cm, similar a los datos de Haddad y cols. de 166 pacientes (363,381). La indicación de nefrectomía citorreductora ante la presencia de enfermedad metastática sincrónica fue realizada en el 33% comparable con el 28-31% publicado (381,382).

Una vez estratificada la muestra en los tres grupos definidos por el volumen-centro, se analizaron las posibles diferencias. El análisis evidencia que independientemente del volumen-centro, la edad, y el estado funcional de los pacientes (ECOG <2 en el 81-84%) fueron similares. Las comorbilidades (índice de Charlson) fueron menores en centros con más de 8 procedimientos al año, en comparación con los de MV y BV. La forma de presentación incidental fue más común en los centros de AV (38%), siendo la presentación con síntomas sistémicos la más frecuente en todos los centros pero mayor en los de BV (59%). Las diferencias observadas en la prevalencia de comorbilidades y la forma de presentación, podrían estar justificadas por la derivación de la patología compleja a centros de referencia (AV) dando lugar a una selección indirecta de pacientes. Aunque se observaron diferencias entre el tamaño tumoral, 8,8 cm vs. 9,8 cm vs. 9,6 cm ( $p<0,001$ ), no fueron clínicamente relevantes. Los sujetos intervenidos en centros de MV presentaban mayor cT3c al diagnóstico en comparación con los otros centros, traduciéndose así también un mayor nivel del trombo (niveles  $\geq$ III en el 33% vs. 39% vs. 30%, para AV, MV y BV, respectivamente), aunque muy similares.

En cuanto a las características del diagnóstico y del procedimiento, se observó que los centros de MV apoyaban su diagnóstico por imagen en la RM más frecuentemente, que el resto de centros. Entre las maniobras quirúrgicas especiales, la embolización preoperatoria no se realizaba en centros de BV, frente a una utilización en el 18-22% de los casos en centros de AV y MV. La incisión más utilizada era la laparotomía media, siendo el abordaje subcostal más común en centros de AV. La incisión toracoabdominal fue realizada en el 37% cirugías de centros de MV. La movilización hepática se infrautilizaba en centros de MV, con un incremento de la maniobra de Pringle en probable asociación con una menor exposición del hilio hepático. Se realizó linfadenectomía extendida en las intervenciones de los centros de BV en un 63% de casos, frente a un 46% y 49% para los centros de AV y MV. Se observó una menor indicación de linfadenectomía frente a las series publicadas dónde es realizada en el 61-73% de casos (363,382). Si bien, la mayoría de series publicadas describen cohortes con escaso número de pacientes sin conocer la cualidad volumen-centro de las mismas. No se observaron diferencias en el uso del BCP ni en la duración de la cirugía entre los distintos grupos.

## 5.2 Complicaciones perioperatorias: factores de riesgo

Las CPO son un indicador indirecto de los resultados quirúrgicos representando la calidad de la intervención quirúrgica y la adecuada indicación de la misma. La necesidad de informar y describir las complicaciones de una manera estandarizada, ha sido en las últimas décadas un objetivo primordial de la comunidad médica. El definir las complicaciones de una forma similar, permite analizar las distintas series hablando un mismo lenguaje, pudiendo comparar resultados quirúrgicos. Lo que ahora entendemos cómo la norma, no ha sido hasta esta década algo universalmente aceptado e incluido en las guías de práctica clínica (383–385). En una revisión realizada por Martin y cols. en 2002, analizaron 119 artículos de cirugía oncológica que informaron de resultados quirúrgicos, evaluando la forma de describir o comunicar esos resultados. La fuente de la información de cada artículo fue evaluada observando, que la mayoría de las cohortes con un número representativo de casos utilizaba fuentes de información administrativas siendo las variables más utilizadas la estancia media y la mortalidad intrahospitalaria. Se evidenció que el 22% resumía información recogida en el informe al alta y sólo el 34% definieron las complicaciones (385). Los datos específicos del grado o tipo de las complicaciones quirúrgicas sólo estaban presentes en el 20%.

La información sobre resultados quirúrgicos en la literatura médica, es necesaria para poder evaluar la evolución de los cambios terapéuticos, los cuidados perioperatorios y los procedimientos quirúrgicos. La inconsistencia de la información en la comunicación y análisis de CPO dieron lugar a la creación de clasificaciones estandarizadas, siendo los criterios de Martin-Donat y la clasificación de Clavien-Dindo los universalmente aceptados para comunicar los resultados perioperatorios en urología en la actualidad (379,383).

En nuestra serie, las CPO fueron descritas globalmente en el 57% de los casos de nefrectomía con trombectomía. La transfusión de hemoderivados se realizó en el 45% de casos, observado CPO graves en el 12,5%. Frente a un 34-78% de CPO publicadas por otros grupos (322,356). En la tabla 27 se resumen las series más representativas que han descrito la morbi-mortalidad de la cirugía renal con extensión a VCI. Karnes y Blute informaron de manera detallada las CPO de su serie con una prevalencia de CPO de tan sólo 12,5%. Si observaron una asociación entre el nivel del trombo y las CPO a diferencia de nuestro trabajo, descritas en el 12%, 18%, 20%, 26% y 47% para los niveles 0 a IV, respectivamente ( $p < 0,001$ ) (386). Las CPO

que se asociaron con el nivel del trombo fueron la hemorragia, la necesidad de reintervención (Clavien IIIB), la transfusión y la sepsis. Rigaud y cols. describieron un 47,5% de CPO a 30 días y una frecuencia de transfusión del 87,5%. No clasificaron las complicaciones de una manera estandarizada, describiendo solo sus características. No observaron un incremento de CPO en aquellos sujetos con utilización de BCP, al igual que nuestra serie (369). El tromboembolismo pulmonar durante el procedimiento o en el postoperatorio inmediato es considerado la CPO más grave, con una incidencia del 1,5% y asociado a una MPO del 75% en la literatura (371).

Los resultados de las distintas series varían ampliamente, en función de las características basales de los pacientes, la técnica quirúrgica e hipotéticamente de la experiencia del centro. A pesar de informar de las tasas de complicaciones, existen escasos estudios que evalúen los factores predictivos asociados con las CPO. Una serie contemporánea de 166 CCR con niveles III-IV pertenecientes a 4 instituciones de AV, evaluaron variables preoperatorias y su asociación con los resultados perioperatorios (322). Identificaron una asociación independiente entre la sintomatología sistémica (HR 4,33,  $p=0,002$ ) y el nivel IV del trombo (HR 4,15,  $p=0,01$ ) con las CPO. Presentaron una tasa de CPO graves del 34%, sin encontrar diferencias entre centros. Realizaron un subanálisis dividiendo la muestra en dos periodos, 2000-2006 y 2007-2012, no encontrando diferencias en los resultados a lo largo del tiempo evaluado. Nuestros resultados no identificaron una asociación de las CPO globales ni graves con el nivel del trombo en el análisis multivariante, pero sí se demostró una asociación como factores de riesgo independientes de CPO graves, el volumen-centro y el estadio clínico T al diagnóstico. En el caso de las CPO globales también se identificó un índice de Charlson  $>4$  como factor de riesgo. En la misma línea de los resultados presentados, Abel y cols., al igual que nosotros, no identificaron ninguna asociación independiente entre las variables quirúrgicas y un peor resultado postoperatorio (205,322).

### 5.2.1 Índice de comorbilidad de Charlson

Cada vez más estudios contemplan la disminución de las reservas fisiológicas de los sujetos por comorbilidades acompañantes. Los índices de comorbilidad están siendo evaluados como factor pronóstico de distintas entidades clínicas, con un especial interés en la evolución de pacientes oncológicos. El índice de Charlson, fue desarrollado para la estimación de mortalidad asociada a varios procesos en pacientes con ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos. Es en la actualidad el índice validado más empleado en la práctica habitual entre los pacientes oncológicos. Su impacto en la estimación sobre la mortalidad global, ha conducido a la investigación de su posible relación con la MCE y MPO (387). Diversos estudios indican una posible relación directa con el desarrollo de CPO, aunque la evidencia actual es controvertida, pues otros grupos identifican la edad como factor dependiente de las CPO (387-390). En el cálculo del índice de Charlson la edad forma parte de la puntuación con un peso de 1 punto por década a partir de los 40, considerando que un sujeto sano en la 8ª década partirá de un índice mínimo de 4 puntos.

En el análisis multivariante el índice de Charlson se asocio con las CPO globales (OR 1,35,  $p=0,05$ ), no siendo significativo en las CPO graves. Aunque nuestra serie no demostró la asociación con el desarrollo de CPO graves, ésta si fue demostrada en el análisis de una serie de 144 pacientes con CCR con trombo en VCI ( $p=0,002$ ) (388). Ebbing y cols., analizaron recientemente en una serie de 128 pacientes con CCR con extensión venosa intervenidos por cirugía abierta o laparoscópica, la asociación de las variables preoperatorias con el riesgo de CPO, demostrando una asociación del índice de Charlson tanto para la CPO globales como las graves (OR 1,58,  $p=0,006$ ) (391). Otra serie Canadiense de 816 sujetos intervenidos de nefrectomía con trombectomía, eva-

Tabla 27. Resultados perioperatorios de las series más representativas de nefrectomía con trombectomía.

	Periodo	No. Pacientes	No. Centros	Nivel trombo	Complicaciones		Mortalidad
					Globales	Mayores*	
Marshall	1981-1986	15	1	IV	-	-	6,7%
Nesbitt	1989-1996	37	1	I-IV	29,7%	-	2,7%
Blute <sup>370</sup>	1970-2000	540	1	I-IV	17,7%	-	5,8%
Wagner <sup>381</sup>	1982-2003	1192	13	0-IV	-	-	4,3%
Goetzl** <sup>372</sup>	1989-2003	56	1	0-IV	41,6%	-	1,8%
Rigaud <sup>326</sup>	1991-2003	40	1	I-IV	47,5%	-	7,5%
Granberg <sup>366</sup>	1970-2005	41	1	II-IV	36,6%	-	2,4%
Al Otaibi <sup>159</sup>	1985-2005	50	1	I-IV	-	16,0%	4,0%
Haferkamp <sup>170</sup>	1993-2005	134	1	I-IV	15,0%	-	10,0%
Toren <sup>356</sup>	1998-2007	816	-	I-IV	78,0%	-	7,2%
Ciancio <sup>277</sup>	1997-2009	12	1	IV	-	-	16,7%
Ebbing <sup>391</sup>	1999-2010	128	1	0-IV	58,6%	29,7%	0,0%
Westesson**	1990-2012	76	1	II-IV	37,0%	7,8%	6,6%
Casey	2001-2012	24	1	III-IV	45,5%	-	8,3%
Abel <sup>322</sup>	2000-2013	166	4	III-IV	-	34,0%	5,6%
IRCCVTC	1980-2014	2521	23	0-IV	57,0%	12,5%	5,0%

\*Complicaciones mayores (Clavien  $\geq$  III)

\*\*Nx Citorreductora

luaron la asociación del índice de Charlson y las CPO sin observar una relación significativa. Resultados similares fueron los encontrados por Gettman y cols. dónde no pudieron demostrar una dependencia entre las comorbilidades y los resultados perioperatorios (390). Aunque los resultados publicados son contradictorios, nuestro trabajo representa la mayor cohorte de este perfil de pacientes con una asociación entre CPO y el índice de Charlson. El considerar el índice de Charlson como marcador predictivo del eventual desarrollo de CPO, nos permitirá seleccionar adecuadamente a los pacientes frágiles que podrían tener un mayor riesgo quirúrgico que los pacientes con Charlson  $\leq 4$ . Los riesgos, beneficios y alternativas deben ser cuidadosamente considerados y discutidos con los pacientes antes de decidir la indicación de una cirugía de alto riesgo (392).

### 5.2.2 Volumen-centro

El volumen quirúrgico como factor predictor de resultados ha sido estudiado ampliamente, pero debido a las fuentes de información disponibles en esos estudios, podemos entender que la variable resultado más estudiada haya sido hasta la fecha la MPO (tabla 18). Poco se sabe del impacto del efecto volumen-centro sobre las CPO en la cirugía por CCR con extensión venosa. El conocer si un paciente se beneficiaría de un



procedimiento, de qué tipo de procedimiento y realizado en qué perfil de centro o con qué necesidades, permitiría optimizar los resultados de una cirugía poco frecuente, técnicamente compleja y con un alto riesgo de CPO. Hasta la fecha, sólo una serie multi-institucional de 816 nefrectomías con trombectomía ha informado de la relación entre volumen quirúrgico y las CPO en la nefrectomía con trombectomía (356). Aunque la metodología empleada para la estimación de número de procedimientos del centro no consideró el periodo de tiempo, los volúmenes fueron definidos por el número total de procedimientos, dicho grupo si demostró una asociación independiente entre las CPO globales y el volumen-centro (OR 2,11,  $p=0,001$ ), apoyando los resultados de nuestro estudio dónde demostramos una asociación tanto con las CPO globales como las CPO graves.

Nuestro análisis demuestra que las características del centro son factores a tener en cuenta, debiendo ser contemplados al igual que las características del paciente y de la enfermedad. En el diagnóstico del extremo cefálico del trombo se indico la RM y el ecocardiograma transesofágico más frecuentemente en los centros de MV, a diferencia de los de AV y BV, dónde la disponibilidad de TAC multidetector (AV) o la ausencia de RM (BV) podrían explicar dichas diferencias. Los centros de MV tenían trombos más craneales que el resto de centros (nivel III-IV 33%, 39% y 30%, para AV, MV y BV respectivamente,  $p=0,007$ ). En los resultados perioperatorios también se observaron diferencias ( $p<0,001$ ) las CPO tanto globales (52,0%, 57,7% y 71,7% para AV, MV y BV, respectivamente) como las CPO graves (6,6%, 19,5% y 12,6% para AV, MV y BV, respectivamente), representadas en la figura 24. A pesar de ser los centros de BV los que presentaron más CPO, las CPO graves fueron paradójicamente más frecuentes en los centros de MV. El razonamiento de los resultados podría hacernos considerar una relación dependiente entre el nivel del trombo, mayor en los centros de MV, y las CPO graves. Sin embargo, el estudio multivariante demostró una asociación del volumen-centro y las CPO globales y graves, sin ser el nivel del trombo un factor de riesgo una vez introducido en el modelo. Dichos resultados deberían hacernos considerar si los centros de AV presentan mejores resultados independientemente de las características del paciente y de la enfermedad, traduciendo la experiencia quirúrgica en el volumen-centro. La asociación una vez demostrada hay que traducirla en relevancia clínica valorando las magnitudes absolutas entre las CPO. Dichas diferencias absolutas fueron del 6,0% entre AV vs. BV, 12,9% entre AV vs. MV y -6,9% entre MV vs. BV. Así pues, son los centros de MV dónde deberíamos centrar el análisis de resultados valorando una optimización en la selección de pacientes o identificar qué variables podrían ser modificadas para mejorar los resultados disminuyendo así las CPO.

### 5.2.3 *Estadio clínico T*

La clasificación de la última edición del TNM (136) fue utilizada para recoger el estadio clínico T de la muestra. Entre las variables conocidas previas a la intervención, fue la única variable de las características de la enfermedad que mostró una asociación independiente con el riesgo de CPO (globales y graves). El análisis multivariante consideró como referencia al cT3a, incluyendo el grupo de pacientes con nivel 0. Se demostró un mayor riesgo en pacientes con cT3b (OR 1,41,  $p=0,05$ ) y cT3c (OR 1,77,  $p=0,03$ ), sin existir asociación entre las CPO y cT4 ( $p=0,46$ ). Se podría considerar un posible factor de confusión determinado por el nivel del trombo, teniendo que descartar esa teoría al no haberse demostrado la asociación entre nivel del trombo y las CPO. Los estudios publicados informan de asociaciones entre las CPO y la transfusión intraoperatoria con el TNM final, pT. En un estudio de 128 pacientes con niveles 0-IV, se demostró una asociación entre el pT y las CPO globales (57%) y graves (27%) con una OR 10,6

( $p=0,029$ ) (391). Los nomogramas que predicen el riesgo de CPO introducen en su modelos el nivel del trombo y no la información cT. Consideran el pT cómo variable sin evaluar la variable clínica, que son las que nos permitirán seleccionar e identificar a los pacientes con mayor riesgo previo a la intervención (205).

### 5.3 Mortalidad perioperatoria: factores de riesgo

El objetivo principal del trabajo se ha centrado en evaluar el efecto volumen-centro en la morbi-mortalidad perioperatoria de la cirugía del CCR con extensión venosa, determinando qué factores se asocian con un mayor riesgo de CPO y MPO. La mortalidad intraoperatoria observada fue del 1% con un 5% de MPO durante los primeros 30 días tras la cirugía, en consonancia con los resultados de otras series (tabla 27). Dentro de los estudio volumen-centro, el resultado más explorado ha sido la MPO, al ser la variable recogida con mayor frecuencia en las bases de datos administrativas. Aunque la relación entre el volumen quirúrgico y la MPO ha sido demostrado en múltiples procedimientos oncológicos, nuestro grupo no ha demostrado dicha asociación entre volumen-centro y MPO tras la cirugía de CCR con trombo venoso.

Los estudios que evalúan la relación entre volumen-centro y MPO han demostrado que a pesar de la asociación estadísticamente significativa, es la magnitud absoluta de la MPO la que hará modificar las recomendaciones para la práctica clínica. En la cirugía digestiva, han sido demostradas asociaciones entre volumen y MPO para la esofagectomía, la pancreatectomía, y la colectomía. Si consideramos la magnitud absoluta de la diferencia de MPO entre centros, los resultados de la MPO de la colectomía entre centros de AV y BV fue de tan sólo 1,5% (339,342). Es decir, hemos de identificar qué procedimientos deberían ser centralizados, considerando no sólo la predicción de MPO sino la magnitud, con el objetivo de mejorar la calidad de los resultados del procedimiento. Éste no ha sido el caso en el análisis de volumen-MPO en la nefrectomía con trombectomía, donde no se demostró una asociación, siendo la magnitud absoluta entre centros de AV y BV de 4%. Nuestros resultados están apoyados por la serie de Toren y cols. donde el impacto del volumen-centro no fue estadísticamente significativo en la MPO tras la cirugía de CCR con trombo en VCI (356).

La extensión del trombo, tiene implicaciones en la técnica quirúrgica empleada pudiendo estar relacionada con un incremento de morbi-mortalidad quirúrgica. La asociación entre MPO y el nivel del trombo, la duración de la cirugía, la maniobra de Pringle, el BCP y al transfusión sanguínea fueron significativas en nuestro estudio, no demostrando ser factores independientes en la predicción de MPO. Entre las variables preoperatorias, identificamos como factores predictores de MPO el índice de comorbilidad de Charlson  $>4$  (OR 3,28,  $p=0,001$ ) y el ECOG  $\geq 2$ . La edad no fue relacionada con la MPO a diferencia de otras series. Ninguna variable quirúrgica impacto en MPO de forma independiente. Nuestros resultados están en consonancia con diversas series de más de 540 sujetos donde una relación entre el riesgo de MPO y las comorbilidades fue establecido, siendo el índice de Charlson el instrumento de medida más empleado (356,370). Abel y cols. en la misma línea, con una MPO del 10,5% identificaron también el ECOG  $\geq 2$  como predictor de MPO en la cirugía con trombo en VCI para niveles III-IV (OR 9,44,  $p=0,04$ ) (322). El mismo grupo demostró la hipoalbuminemia cómo predictor de MPO, no evaluado en nuestro estudio.

La mayoría de las series publicadas de CCR con trombo en VCI recogen la MPO entre los resultados, pero pocos estudios evalúan qué variables impactan sobre ella. Blute y cols.

analizaron si los cambios en el manejo de esta entidad a lo largo del tiempo impactaron en los resultados, demostrando una disminución de la MPO en los pacientes intervenidos entre 1990-2000 (2%) en comparación con los pacientes de 1970-1989 (3,8%) (370). El mismo grupo evaluó la relación del nivel del trombo con los resultados perioperatorios, siendo la variable más estudiada en posible relación con la MPO, al tener una estrecha relación con la técnica quirúrgica empleada. Nuestra serie mostro diferencias en MPO según el nivel del trombo ( $p<0,001$ ) con una MPO del 2,5% para niveles 0-II frente a 7,7% para niveles III-IV. La serie de la Clínica Mayo demostró una diferencia similar de 1,2% para niveles 0 frente a 15% para nivel III, al igual que la serie de UCLA del 2% vs. 11% (148,370). En nuestro estudio se demostró un mayor riesgo de MPO con niveles más cefálicos del trombo en el análisis univariante (OR 2,28,  $p<0,001$ ), no identificándose una relación independiente en el multivariante.

#### 5.4 Factores pronósticos de supervivencia

La estimación de SCE a 5 años de nuestra serie fue de 44,5%, con una mediana de seguimiento de 20,7 meses. Nuestros resultados son similares a los descritos por las series más representativas con un rango de 31,5-54,7% (tabla 19). Distintos factores pronósticos han sido relacionados con la SG y SCE en el CCR con extensión venosa, teniendo un importante peso en el pronóstico las características histopatológicas de la enfermedad. En nuestro análisis hemos identificado como factores pronósticos independientes el índice de comorbilidad de Charlson y el nivel del trombo, entre las variables preoperatorias, y el estadio patológico pT4, el subtipo papilar, el grado IV de Fuhrman, la invasión de la grasa perirrenal y la presencia de metástasis en el momento de la intervención.

A diferencia de los escasos estudios que evalúan la predicción de CPO en éste perfil de pacientes, el conocimiento sobre los factores pronósticos de SG y SCE ha sido ampliamente estudiada. Existen diversos modelos pronósticos que han demostrado una asociación pronóstica entre SG y múltiples variables. Martínez-Salamanca identificó en su modelo predictivo de SG como factores pronósticos la edad, el nivel del trombo, el tamaño tumoral, el grado de Fuhrman, la invasión grasa, la invasión ganglionar y las metástasis sincrónicas (203). Los datos pertenecían a la base de datos del consorcio IRCCVTC del 2006. En consonancia con los resultados previos, Nakayama y cols. se centraron en analizar sólo las variables preoperatorias que se relacionaron con una peor SG, identificando de nuevo el nivel del trombo y las metástasis sincrónicas (204). Describieron también una elevación LDH y PCR como factores pronósticos introducidos en su modelo. Aunque las variables patológicas son las que más impactan en la SG, no son modificables y no pueden considerarse en el escenario preoperatorio para la selección de pacientes. El último estudio publicado sobre el pronóstico de variables preoperatorias en la SCE, utiliza datos de 4 instituciones de AV de EE.UU. con sujetos con niveles III-IV exclusivamente (205). En su modelo predictivo identificaron como variables independientes de SG el estado funcional ECOG y las metástasis sincrónicas. Estos estudios, respaldan nuestros resultados identificando el índice de Charlson, el nivel del trombo y las metástasis sincrónicas como las variables conocidas en el preoperatorio que impactan en la SG.

El índice de Charlson demostró una asociación con el riesgo de MCE, siendo la única variable de las características basales del paciente relacionada con la SG. A diferencia de nuestros resultados, Gettman y cols. evaluaron el impacto del índice de Charlson en pacientes intervenidos de CCR con extensión venosa demostrando una SG a 5 años de 39,5% para Charlson 0-2 frente a 37,5% para Charlson  $\geq 6$  ( $p=0,65$ ), sin demostrar una asociación (390).

#### **5.4.1 Nivel anatómico del trombo**

El impacto del nivel anatómico del trombo tumoral en la supervivencia sigue siendo uno de los temas más controvertidos en los pacientes con extensión venosa (148,155,170,381). La relación del nivel del trombo tumoral y la supervivencia fue analizada por nuestro grupo en un estudio de la cohorte inicial, demostrando una asociación estadísticamente significativa entre la extensión cefálica y la SCE (145). En la actualidad, el sistema TNM sigue siendo el factor con mayor peso en la estimación de SG y SCE. Sin embargo, este sistema ha carecido de un enfoque pronóstico adecuado sobre el nivel anatómico del trombo tumoral hasta la última actualización en 2009. Varios estudios alertaron de la necesidad de su reclasificación ante diferencias significativas en la supervivencia a largo plazo basándose en la extensión del trombo limitada o no a la vena renal (144). Los pacientes con una mayor propagación del trombo tienden a tener tumores de mayor grado y en una fase localmente más avanzada. Martínez-Salamanca y cols. evaluaron la actualización del TNM informando que con la nueva clasificación basándose en la extensión del trombo dentro del lumen venoso, el nivel de trombo tumoral fue predictor independiente de SG (43,2 vs. 37,3 vs 22,2 meses para pT3a, pT3b y T3c, respectivamente) (155). En la misma línea Skinner y cols. revisaron los datos de 56 pacientes, con una SG a 5 años del 35% para el nivel I, 18% para el nivel II, y del 0% para los pacientes de nivel III, concluyendo una relación entre nivel y SG (395). Kim y cols. estudiaron la SG de 226 pacientes, aquellos con nivel IV demostraron tener peor SG una vez ajustado el análisis por grado de Fuhrman y el estado funcional (154). Sin embargo, otros estudios no identifican el nivel de trombo como un factor pronóstico negativo (144,381). En una serie multicéntrica de 1192 pacientes, los autores concluyeron que el nivel del trombo en la VCI no se asocio de manera independiente con la SCE, una vez ajustado según el tamaño tumoral, la invasión grasa, la pN y las metástasis sincrónicas.

#### **5.4.2 Metástasis sincrónicas**

Un tercio de los pacientes con CCR con trombo tumoral, presenta metástasis al diagnóstico. La presencia de metástasis sincrónicas demostraron ser un predictor negativo de SG (HR 2,10,  $p<0,001$ ). Varias series han avalado un descenso en la SG ante la presencia de enfermedad a distancia (1,267,396), con una SG a 5 años de 10,7% vs. 51,7% para N0M0 vs. N+/M+, respectivamente (267). Dicha asociación ha sido demostrada independientemente del nivel anatómico del trombo tumoral (173,390). La localización de las metástasis también ha sido evaluada en este perfil de pacientes, donde Tosco y cols. describieron un mejor pronóstico en la metástasis pulmonares únicas, frente a aquellas de otra localización o múltiples (166). Los resultados de estas series analizaron pacientes en la era pre-TKIs, pudiendo esperarse una mejora en la SG de la nefrectomía citorreductora con trombo venoso tras el uso de terapias diana en la actualidad. Flanigan y cols. demostraron un beneficio en SG de 5,8 meses a favor de la nefrectomía citorreductora en CCRm sin extensión venosa, y recientemente Heng y cols. en el análisis de una cohorte retrospectiva confirmó un beneficio de 11 meses en aquellos tratados con nefrectomía citorreductora y TKIs (168,169). Los pacientes con enfermedad metastásica, suelen tener mayor tamaño tumoral con características más agresivas, presentando frecuentemente síntomas causados tanto por la oclusión parcial o completa de la VCI o secundarios a las metástasis. Síntomas como edemas, dolor abdominal o hematuria anemizante, se benefician de la cirugía proporcionando una mejoría en la calidad de vida tras la exéresis del trombo. A pesar de un peor pronóstico ante la enfermedad diseminada, el beneficio de la cirugía ha sido demostrada en la SG y en el control de la sintomatología.

### **5.4.3 Invasión grasa**

Se identificó la invasión grasa como factor pronóstico de mortalidad con una asociación de HR 1,48,  $p=0,02$ . La importancia de la invasión de la grasa perirrenal y su impacto negativo en el pronóstico ha sido descrito previamente (153,177,375). Wagner y cols., mostró que la infiltración de la grasa perirrenal era un factor pronóstico independiente (172), al igual que otros estudios como el de Thompson y cols. donde demostraron que los tumores que invaden la grasa del seno renal son más agresivos que los tumores con afectación de la grasa perirrenal (152). Dicho subanálisis no ha sido realizado en nuestro trabajo, pero estas dos características deberían ser evaluadas individualmente durante el diagnóstico patológico de rutina. La grasa del seno renal es una grasa compacta localizada sobre el hilio renal, no recubierta por una cápsula fibrosa. Debido a la ausencia de cápsula, su infiltración puede dar lugar a la diseminación linfática o hematogena, considerada como localización extrarrenal. La invasión de la grasa perirrenal o del seno renal podría tener implicaciones pronosticas distintas, habiendo sido sugerido por Ficarra y cols. una reclasificación del TNM (153).

### **5.4.4 Subtipo papilar**

El subtipo papilar demostró tener un pronóstico independiente sobre la mortalidad, frente al resto de subtipos. Nuestro trabajo no diferenció en el análisis entre subtipo papilar I y II. Varios estudios han evaluado el impacto pronóstico de la subtipo histológico en pacientes con CCR (397–399). Sin embargo, el significado pronóstico del subtipo histológico en pacientes con extensión venosa ha sido poco estudiado (183,400). Tilki y cols. evaluaron el impacto del subtipo histológico en las tasas de supervivencia en este perfil de CCR. Su estudio demostró que los pacientes con histología papilar tenían peores resultados y niveles de trombo tumoral más elevados, en comparación con los otros subtipos histológicos. La estimación de SCE a 5 años fueron 59,5%, 54,8% y 36,8% para cromóforo, de células claras, y subtipos papilar, respectivamente, lo que apoya la presencia de la histología papilar como un predictor independiente de MCE (HR 1,62,  $p < 0,05$ ), con independencia del estado ganglionar y la presencia de metástasis a distancia. Dichos resultados son similares a los obtenidos en nuestra cohorte actualizada (HR 2,20,  $p=0,001$ ).

## **5.5 Implicaciones clínicas en el modelo asistencial**

El CCR localmente avanzado puede englobar diferentes escenarios clínicos con una amplia variación en el pronóstico. La extensión tumoral a través del sistema venoso, es una característica específica de dicha enfermedad que influye tanto en el planteamiento quirúrgico como en la supervivencia. A pesar de la gran variabilidad clínica y técnica, la eliminación completa del tejido neoplásico sigue siendo el pilar del tratamiento en todos estos casos.

Su baja frecuencia y la variabilidad hacen que sea necesario compartir la experiencia de diferentes instituciones para analizar correctamente los resultados quirúrgicos en este entorno. Sobre el análisis de un conjunto de datos clínicos, quirúrgicos y patológicos de la cohorte más extensa recogida hasta el momento, varias cuestiones relativas a los factores pronósticos, las maniobras perioperatorias y los resultados quirúrgicos han sido abordados previamente. En un trabajo de la cohorte anterior del consorcio IRCCVTC, aportamos el reconocimiento del nivel anatómico del trombo tumoral como factor predictor de supervivencia, la identificación del



subtipo histológico papilar como peor pronóstico, y la descripción de una relación directa entre el nivel de trombo tumoral y el número y gravedad de las CPO (323). Con la actualización de los datos del consorcio IRCCVTC, han surgido resultados contrarios en la relación del nivel del trombo y las CPO.

Los factores pronósticos de SG en el CCR con extensión venosa han sido ampliamente estudiados. No así los resultados perioperatorios. Escasos modelos predictivos consideran las variables preoperatorias para la estimación de resultados y SG, con el fin de poder apoyar la decisión terapéutica previa a la cirugía (203–205). La variable más estudiada considerando resultados perioperatorios ha sido la MPO. Martínez-Salamanca aportó un modelo predictivo sobre la MPO identificando el sexo, la edad y el nivel anatómico como variables con impacto en la MPO. Dicho nomograma usó una cohorte de pacientes que incluyó niveles 0-IV. A diferencia de nuestros resultados, donde identificamos tan sólo el índice de Charlson y el ECOG como variables predictoras de MPO (402). En una publicación reciente, Haddad y cols. presentaron el primer modelo predictivo que estimó el riesgo de CPO en este caso tan sólo en niveles III-IV (205). En el modelo univariante, identificaron como variables preoperatorias relacionadas con las CPO el nivel del trombo, los síntomas sistémicos y el perfil hepático. Sin embargo, tan sólo los síntomas sistémicos se relacionaron con las CPO de manera independiente, no encontrando tal asociación con el nivel III-IV. En la misma línea que nuestros resultados donde identificamos una asociación con las CPO globales con el índice de Charlson, el volumen-centro y el cT. No se demostró tal asociación con el nivel del trombo, tratándose de una cohorte con niveles 0-IV. Tampoco identificamos ninguna variable quirúrgica que se relacionase de manera independiente con el desarrollo de CPO globales ni CPO graves.

La evaluación del volumen-centro en la relación con la CPO en la cirugía del CCR con trombo en VCI, ha sido evaluado en la actualidad sólo por dos grupos, una cohorte Canadiense y el nuestro (356). Con resultados contradictorios, no identificaron relación entre el volumen-centro y las CPO, a diferencia de nosotros. La estimación de volumen-centro resulta dispar entre ambos trabajos, Toren y cols. consideraron el número total de procedimientos durante el periodo de estudio a diferencia del presente trabajo, donde estimamos el volumen-centro según la mediana de procedimientos al año. La estimación del volumen-centro calculada por nosotros, se basó en la forma de categorizar los centros según las publicaciones disponibles en la literatura médica. Ante una falta de estudios similares en éste perfil de pacientes, las series de cistectomía radical y nefrectomía radical fueron los referentes. Con rangos de volumen similares a los empleados para las cistectomías, <3 casos/año y >8-10 casos/año, se agruparon 23 centros de referencia en tres grupos. Los pacientes de los centros de MV tenían peores características clínicas y patológicas. Eran sujetos con mayor nivel de trombo y mayor índice de comorbilidades. Realizaron más incisiones toraco-abdominales, menor movilización hepática, mayor proporción de maniobras de Pringle, menos cavectomías y un uso similar de BCP que el resto de centros. Con los resultados obtenidos, deberíamos identificar qué variables o características de los centros de AV podrían ser trasladadas a los centros de MV y BV, para optimizar y reducir las CPO. El resultado negativo entre volumen-centro y MPO es en definitiva lo más relevante del análisis, permitiendo concluir la ausencia de asociación de volumen-centro y MPO/MCE en la nefrectomía con trombectomía, tratándose de una cirugía de alta complejidad y alto riesgo quirúrgico. Son los factores del paciente los que debemos considerar a la hora de plantear el tratamiento quirúrgico, informando de un mayor riesgo de MPO en pacientes con índice de Charlson >4 y un ECOG >1.

Dada la naturaleza del estudio, nuestro análisis no tenía por objeto hacer frente a la inferencia causal entre los patrones de práctica y los resultados quirúrgicos. En nuestro estudio, los



centros fueron categorizados en base al volumen de casos-año, evaluando las relaciones entre variables preoperatorias y resultados. En otras palabras, nuestro estudio no implica necesariamente qué aspectos específicos de la atención perioperatoria son responsables de las diferencias en los resultados entre los grupos de volumen-centro. El tratamiento quirúrgico se determina por el nivel del trombo en la VCI y por el desarrollo de retorno venoso colateral. Dentro de todos los posibles factores que influyen en las complicaciones quirúrgicas se incluyen factores preoperatorios (paciente-enfermedad-diagnóstico), factores intraoperatorios (técnica quirúrgica, hemorragia, lesiones vasculares y embolia pulmonar), factores volumen-cirujano y factores postoperatorios (paciente-cuidados-enfermedad). Futuros análisis de qué cuidados perioperatorios y maniobras quirúrgicas influyen en las complicaciones nos ayudarán a comprender los resultados asociados al volumen-centro.

## 5.6 Metodología del cálculo de volumen-centro

A pesar del aumento de los estudios que apoyan una relación volumen-resultado y el creciente uso de esta hipótesis para justificar las recomendaciones en la práctica clínica, existen dudas sobre la metodología de dichos estudios. El nivel de formación y la experiencia son importantes factores para el desarrollo de cualquier tarea compleja, y diversos estudios documentan una disminución en la MPO con el aumento de volumen-centro. Sin embargo, el volumen-centro no es un prerrequisito absoluto para la mejora de la calidad. En los procedimientos especializados, se requiere un cierto umbral de volumen para desarrollar la capacidad técnica que logre una atención óptima. A pesar de esta advertencia, un AV no garantiza alta calidad. En la metodología de estudios de volumen-resultado hemos de tener en cuenta la fuente de datos, la naturaleza transversal o longitudinal del estudio y el análisis estadístico para la determinación del volumen-centro.

Fuentes de datos: La mayoría de los datos que utilizan los estudios volumen-resultado provienen de bases de datos administrativas, con pocos estudios utilizando bases de datos clínicas (329). Birkmeyer reconoció en un revisión sobre dichos estudios, que la selección de datos está sesgada ante la selección no sólo por volumen-centro sino por estar compuestos por centros de referencia en determinadas patologías, pudiendo limitar la aplicabilidad de los resultados en general (331,341). Los datos en ocasiones están obsoletos, al no tener en cuenta la evolución de la atención médica y quirúrgica. Los avances en las pruebas diagnósticas y en los cuidados perioperatorios pueden sesgar los resultados quirúrgicos. Los subanálisis de periodos de tiempo deberían ser analizados ante una supuesta mejoría en el cuidado global con el paso del tiempo.

Análisis transversal vs. longitudinal: Otra preocupación metodológica es la naturaleza transversal de la mayoría de los estudios. Las comparaciones se realizan durante un período de tiempo entre muchos centros, a menudo que difieren en la ubicación geográfica, en las características estructurales, el número de pacientes, y la gravedad de los procesos. Hannan sugirió que la mejor forma de evaluar la relación volumen-resultado sería a través de estudios longitudinales, con la evaluación de lo que sucede en una sola institución con sus cambios de volumen a lo largo del tiempo (403). La ventaja de los estudios longitudinales sería mantener como constante las características del centro y su población. Los estudios longitudinales han sido más empleados para la evaluación de resultados en la cirugía cardíaca. Observaron cómo limitación, que el volumen de procedimientos rara vez experimentaba cambios drásticos en el tiempo (404).

Análisis estadístico: La mayoría de los estudios han estimado la relación entre el volumen-centro y la MPO como una sola función continua no lineal o categórica. La selección de pocos centros de BV es en gran parte responsable de los resultados significativos en muchos estudios. Hemos de considerar que el agrupar los centros por volumen implica que los centros dentro de cada uno de estos grupos tienen una relación volumen-resultado similar. Esto podría ser cierto entre los centros de AV con mayor número de sujetos, pero las diferencias existentes entre los centros de BV podrían inferir en las asociaciones volumen-resultado. El volumen quirúrgico se ha analizado como variable continua o categórica, pero algunos estudios expusieron las desventajas de la categorización de los datos continuos, incluyendo no sólo la pérdida de información importante, sino también la posibilidad de introducir un error estadístico de tipo I (405). Por último, la definición de bajo volumen varía dramáticamente en la literatura dependiendo del procedimiento de estudio. Aunque la determinación de los umbrales de volumen-centro parece un tanto arbitraria en muchos estudios publicados, éstos se han extraído y utilizado por las aseguradoras para imponer requisitos mínimos de volumen (332). La falta de un enfoque estadístico formal para la identificación y estimación del punto de corte de volumen es uno de los aspectos más preocupantes de la discusión volumen-resultado.

## 5.7 Limitaciones del estudio

Nuestro estudio se basa en el análisis de una cohorte retrospectiva multi-institucional en un periodo de más de 30 años. Las limitaciones que derivan de este tipo de estudios, son múltiples, a pesar de realizar una recolección y análisis de datos con las máximas garantías metodológicas.

Los pacientes introducidos en la base de datos del IRCCTVC pertenecen a 23 instituciones pudiendo presentar sesgos de selección. La selección de pacientes incluye sólo a los pacientes intervenidos con CCR localmente avanzados a través de la extensión venosa. No contemplan los pacientes con un manejo conservador, introduciendo sesgos en la selección de casos para la evaluación de SG. Se introdujeron en el análisis los pacientes identificados por cada centro, con un periodo de seguimiento o antigüedad de los casos distinto entre instituciones. La exclusión de los pacientes con pérdida de seguimiento podrían inferir en las asociaciones observadas en el análisis de SG.

La revisión de las variables ha sido retrospectiva en todos los centros, introducidas por más de 20 investigadores, introduciendo sesgos de información. El análisis de las piezas fue realizado por distintos patólogos, considerando todos los diagnósticos histopatológicos precisos. Todos los patólogos implicados en el diagnóstico estaban especializados en patología del aparato urinario, al tratarse de instituciones de referencia.

La asociación de resultados podría estar influenciada por heterogeneidad de los distintos grupos volumen-centro. El estudio se diseñó utilizando únicamente variables clínicas preoperatorias con el objetivo de que estas ayudasen en la toma de decisiones clínicas antes de la intervención quirúrgica como herramientas de predicción. El factor de confusión introducido por las diferencias entre grupos, podría magnificar asociaciones identificadas o restar relación en aquellas no significativas. Se analizó la cohorte incluyendo pacientes con trombo infrahepático así como aquellos con trombo limitado a la vena renal. Las maniobras quirúrgicas realizadas para niveles 0-I no implican la complejidad que requieren niveles retro o suprahepáticos, pudiendo considerar un subanálisis de la cohorte con niveles III-IV.

Las técnicas diagnósticas, las técnicas quirúrgicas y los cuidados perioperatorios han evolucionado a lo largo del periodo del estudio, pudiendo añadir confusión al análisis de la cohorte global debiendo valorar estratificar por décadas que asemejen el manejo de la cirugía del CCR con extensión venosa.

Las variables respuesta recogidas en la base de datos, MPO y CPO se limitaban a la presencia del evento. Las CPO estaba recogidas según la clasificación de Clavien, pero el tipo de complicación y la causa de MPO no fue recogida por todos los centros, limitando las conclusiones de qué tipo de complicación es la más frecuente según el perfil de centro. No podemos ante la ausencia de información, detallar las CPO de nuestra cohorte según los criterios estandarizados de Martin-Donat (383). Aunque se han demostrado resultados dispares entre el volumen-centro y su impacto en las CPO, los principales mecanismos que subyacen a este efecto siguen sin estar claros.





## 6. CONCLUSIONES

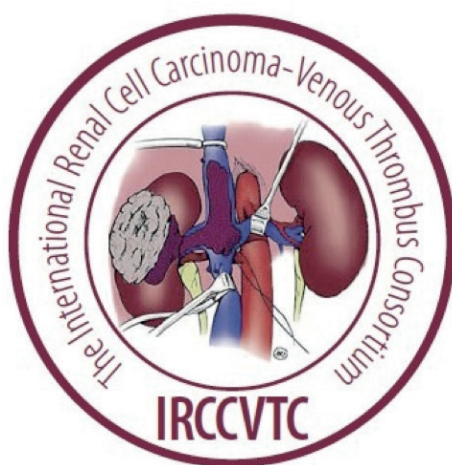




## 6. CONCLUSIONES

Con los objetivos planteados, las conclusiones que podemos formular a la vista de los resultados obtenidos son:

1. Los pacientes intervenidos en centros de medio volumen (4-7 procedimientos/año) tienen características clínicas y patológicas de peor pronóstico que el resto de centros.
2. El volumen-centro impacta en las CPO de la cirugía de CCR con trombo venoso.
3. El volumen-centro, el índice de comorbilidad de Charlson  $>4$  y el estadio clínico T demostraron ser factores predictores de CPO en la nefrectomía con trombectomía por CCR.
4. La MPO fue de 3%, 8% y 7% ( $p<0,001$ ) para centros de alto, medio y bajo volumen, respectivamente. A pesar de las diferencias observadas, el volumen-centro no presentó asociación estadística como factor predictor de MPO.
5. Los factores predictores de riesgo de MPO fueron un índice de Charlson  $>4$  y un ECOG  $>1$ . No se identificaron factores quirúrgicos como predictores de los resultados perioperatorios.



## ANEXO I

“International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium “

### ESTATUTOS Y NORMAS DE PUBLICACIÓN PARA PROYECTOS

Fecha de vigencia: 28 de junio 2015

Aplicabilidad: profesores, data managers y becarios, de cualquiera de las 23 instituciones internacionales que representan al consorcio.

#### A. Acuerdo de uso de Datos

Este contrato se celebra por y entre “International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium “ compuesto por 23 instituciones internacionales Lahey Clinic Medical Center, Memorial Sloan-Kettering Cancer, Miami University, Fundación Puigvert, Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Novara University, NYU Lagone Medical Center, UC Davis, Columbia University, Ospedale Molinette, Vita-Salute San Raffaele University, Universitätsklinik Heidelberg, Frankfurt University Hospital, Medizinische Universität Graz, Emory University, UNC at Chappel Hill, USC/Norris Comprehensive Cancer Center, Universitätsklinikum Würzburg Klinik, Cornell University, Hospital de Getafe, Oregon Health and Science University, Hospital Universitario La Fe, Complejo Universitario A Coruña.

- a. Las distintas instituciones harán todo lo posible por reunir, compilar y facilitar los datos y revisiones solicitados con el fin de mantener actualizada la base de datos.
- b. Los datos se recogerán de forma prospectiva a partir de septiembre de 2015, con un registro en línea de la base de datos matriz en Madrid, en el Hospital Universitario Puerta de Hierro.
- c. Los datos una vez introducidos son y seguirán siendo propiedad del grupo.
- d. El consorcio se compromete a proporcionar los datos solicitados sin coste alguno.

#### B. Mantenimiento de la base de datos

1. Mantener el registro debe ser una responsabilidad asignada. La persona responsable debe comprender la naturaleza del registro, sus elementos y usos, y entiende la importancia de la colección de datos actualizados.

#### C. Política de Publicaciones y Normas de Autoría

Los siguientes principios definen la política IRCCVTC sobre la autoría de las publicaciones científicas.

### 1. Interventor de la lista de proyectos

Una persona será responsable de mantener un documento de todos los proyectos de colaboración entre el consorcio y las instituciones que los soliciten. Juan I. Martínez-Salamanca será el primer interventor de la lista de proyectos.

### 2. Proyectos

Los proyectos podrán ser propuestos por cada miembro, siendo posteriormente presentados al grupo para su discusión y aprobación.

### 3. Plazo para la preparación de proyectos

El autor responsable, a quien se le asigna un proyecto, tiene dos meses para completar esta tarea. Después de 3 meses se volverá a reasignar el proyecto.

#### 3.1 Primer autor

El primer autor asume la responsabilidad sobre el proyecto, y también lo hará sobre la:

Autoría: Incluyendo como coautores sólo a aquellas personas que cumplan con los criterios de autoría establecidos en estos estatutos.

Revisión: Proporcionar el borrador del manuscrito a cada autor para su revisión y consentimiento para la autoría. El primer autor debe obtener de todos los coautores su acuerdo para ser designado como tal y su aprobación para la publicación del proyecto.

### 4. Formato y un calendario para la revisión del proyecto

#### 4.1 Revisión interna

Después de terminar el primer borrador del manuscrito, el primer autor lo circulará entre el resto de coautores (formado por el comité asignado a cada proyecto) para su revisión. El proceso de revisión no deberá tardar más de dos semanas. Los coautores podrán hacer comentarios y modificaciones cómo consideren, respetando el estilo del primer autor. La respuesta a la revisión deberá ser una de las siguientes:

- Aceptado sin cambios
- Aceptado con cambios menores con opción de segunda revisión
- Aceptado con cambios mayores con obligatoriedad de segunda revisión

#### 4.2 Revisión externa

Después de terminar la revisión interna por el comité asignado, el manuscrito se distribuirá entre el resto de miembros del consorcio. El proceso de revisión no deberá tardar más de dos semanas. En ausencia de respuesta en el plazo de dentro de dos semanas desde el primer día en circulación, se considerará el artículo cómo aceptado.

### 5. Número de coautores

Los coautores deberán haber hecho contribuciones sustanciales en el proyecto. (Contribuir de manera significativa a la concepción, diseño, ejecución y/o análisis e interpretación de datos. Participar en la elaboración y/o la revisión del manuscrito de contenido intelectual. Aprobar el manuscrito para ser publicado). Una relación administrativa, la recopilación de datos, o la supervisión general de un grupo de investigación por sí sola no constituye la autoría.

Debido a la cantidad de investigadores que participan y el límite de autores de muchas revistas, se deben limitar el número de coautores. Los coautores serán asignados siguiendo:

- Centro principal del proyecto: 3 coautores del centro que lidere el proyecto. Corresponde a cada institución determinar quién representará a la institución como un coautor de su manuscrito.
- Comité: Un comité compuesto por 5 a 7 miembros para cada proyecto se determinará con arreglo a los intereses informados por un proyecto específico por cualquier miembro o tras la selección de entre todos los miembros. Estos serán los coautores del proyecto.
- Miembros: Todos los miembros aparecerán en la búsqueda en PubMed relacionado con un apéndice en cada manuscrito.

#### D. Propuesta de nuevos proyectos

Los miembros del consorcio que estén interesados en nuevos proyectos deben presentar una propuesta de la hipótesis / objetivo de su proyecto. Cada proyecto tendrá un promotor que se decidirá con el acuerdo el Dr. Libertino.

## ANEXO II

### “International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCCVTC)” Center number: #9

#### STATUS:

All the cells in the database had been reviewed. The information provided is almost complete, but many fields have to be reviewed in order to improve the data. Find below a list of queries to be solved.

#### QUERIES:

We do not know if the information missing is available or not. Do we have these data?

In case of affirmative answer please fill in the cells with the appropriate information (excel-chart attached). Fill in unknown data as “UK” if it is the case.

Data on multiple variables is missing for some patients, if available, please complete the following or fill as UK.

#### 1. DEMOGRAPHIC

- RACE: specify what does O in race stands for.

#### 2. DIAGNOSIS

- DATE OF DIAGNOSIS: Please complete for missing patients #1-2, 6, 12, 22, 25, 28-29, 33, 35, 38-46, 49, 59-60, 62-66, 70, 73, 75, 77-80, 82, 84-89, 91 (IMPORTANT DATA)
- ECOG PS: Please complete for missing patients # 6, 9, 43, 47, 88
- ASA: Please complete for missing patients #27-48, 59-93 (IMPORTANT DATA)
- KARNOFSKY STATUS: Please complete for missing patients # 6, 9, 43, 47, 88
- WEIGHT/HEIGHT/BMI: Please complete for missing patients #6, 11, 16-17, 21-23, 25, 27, 29, 33-35, 37, 39, 41-46, 50-51, 54-56, 58-93
- CHARLSON CI: Please complete for missing patients #43, 59, 70-71, 78
- INCIDENTAL/LOCAL SYMPTOMS/SISTEMIC: Please complete for missing patients #2, 6, 9, 23, 29, 35, 43, 59-60, 63-65, 71, 75, 78-81, 83-85, 88-89
- SIDE: missing #6
- SIZE: Please complete for missing patients #6, 18, 34, 47. Revise and correct data for #44
- CLINICAL TMN 2009\*: Missing N and M for patients #1-7, 9, 23, 41-47 (IMPORTANT DATA)
- THROMBUS LEVEL (MAYO Classif): Please complete for #6-7 and 9 (IMPORTANT DATA)
- CT/MRI: Please complete for missing patients #6, 29-30, 34, 38, 63, 65, 77-79, 89, 91, 93
- PREOP LAB TEST: missing variables (Hb, Hto, Alb, Cr, Ca, LDH or PhAlk) for #2, 6-8, 10-11, 20, 66 and 83, please complete

### **3. SURGICAL DATA (INTRAOPERATIVE-PERIOPERATIVE DATA COLLECTION)**

**Please revise ALL variables on SURGICAL DATA for #6 and # 37, missing nearly all**

- SURGEON'S CODE: Please complete for missing patients # 1-48 (IMPORTANT DATA)
- PROCEDURE DURATION-MIN: Please complete for missing patients #1-3, 9-16, 18-21, 23-27, 29-34, 36-49, 51-93 (IMPORTANT DATA)
- CAVECTOMY (Y/N) PATCH / COMPLETE (STAPPLER): Please complete for #2-3
- CPB TIME/ AORTIC CROSSCLAMP TIME/ CIRCULATORY ARREST TIME/ TEMPERATURE: Please complete if available for #28, 30-33, 35, 38, 40, 42-47, 52-53, 57, 84-85, 91, 93; if unavailable complete as UK.
- VENO-VENOUS BYPASS: missing for ALL
- INTRA OP ESTIMATED BLOOD LOSS (cc): Missing for ALL patients (IMPORTANT DATA)
- INTRA OP TRANSFUSION (UNITS): Missing for ALL patients (IMPORTANT DATA)
- 30-DAYS POST-OP BLOOD TX (UNITS): Missing for ALL patients (IMPORTANT DATA)
- CLAVIEN POST-QX (to 30-DAYS): (IMPORTANT DATA)
  - All patients were completed as NO Clavien complications
  - Clavien can be calculated through chart review following treatment required during the follow up. PLEASE REVISE Clavien for ALL patients.
- ANY KIND OF EXTENDED LYMPHADENECTOMY PERFORMED:
  - Please revise #19, 23, 28, 67 and 73. More than 8 LN where retrieved but
- LND was completed as if not done. Revise and correct if needed.
- NUMBER OF HOSPITAL DAYS (STAY): Please complete for missing patients #6, 26, 28, 37-39, 48, 61 and 83 (IMPORTANT DATA)

### **4. SURGERY OF METS**

- DOS: please complete for #10

### **5. SURGICAL FOLLOW-UP / LATE COMPLICATIONS AND STATUS (30 DAYS- 1 YEAR)**

- CLAVIEN CLASSIFICATION: All patients, except #13, were completed as NO Clavien complications, revise and complete
- LAB TEST: please try to complete Lab work for most patients (discharge, at 3Mo, at 6 Mo, at 12Mo and last FU). Important lab tests at DISCHARGE and at LAST FOLLOW-UP.

### **6. PATHOLOGY**

**Please revise ALL variables on PATHOLOGY for #5, #40 and # 93, missing nearly all**

- FURHMAN GRADE: missing for all patients, complete (IMPORTANT Data)
- T, N, AND M STATUS (2009 TNM\*):
  - Missing for #6, 40-47. Complete
  - Revise TNM for the following: #2, 8, 11, 26-27, 29, 32-39, 52, 54, 58, 76-77, 84, 89 and 92. These patients are completed as pT3b but apparently do have caval wall invasion (pT3c), there data does not correlate. Revise and correct
- HISTOLOGY: missing for #1, 6 and 41
- RENAL VEIN MICROSCOPIC WALL INVASION: all patients #1-49 are completed



as to have Renal vein wall invasion. Please revise all these patients do have this characteristic in pathologic specimen.

- MICROSCOPIC VASCULAR INVASION: All patients were completed as YES. Revise, and confirm or correct as appropriate.
- TOTAL NUMBER OF LYMPH NODES RETRIEVED: missing for #39-43, 46, 64, 76, 87.

## **8. FINAL STATUS**

DATE OF LAST FOLLOW-UP: missing for #1, 12 and 39

AT TIME OF THIS REVIEW- Status (Alive/Dead): missing for #37-39

CAUSE OF DEATH (DD/ DOD): missing for #6, 9-11, 19, 30-36, 40-43

ALIVE (FREE OF DISEASE / STABLE DISEASE / DISEASE IN PROGRESSION): specify for patients #2-5, 7-8, 14-18, 20, 22, 24, 27, 44, 46, 49, 59, 62-63, 67, 75, 79-80, 82, 86, 90-91.

## REFERENCIAS

1. Kirkali Z, Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol*. 2007 Sep;52(3):658–62.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5–29.
3. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev*. 2008 May;34(3):193–205.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
5. IARC. IA for R on CWHO. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [Internet]. GLOBOCAN. 2012. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
6. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int*. 2008;101(8):949–58.
7. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA*. 1999;281(17):1628–31.
8. Marumo K, Kanayama H, Miyao N, Nakazawa H, Ozono S, Horie S, et al. Prevalence of renal cell carcinoma: a nation-wide survey in Japan, 2002. *Int J Urol*. 2007 Jun;14(6):479–82.
9. European Observatory of Cancer [Internet]. <http://eu-cancer.iarc.fr>. 2012. Available from: <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN>
10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. Jan;55(2):74–108.
11. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Declining mortality from kidney cancer in Europe. *Ann Oncol*. 2004 Jul;15(7):1130–5.
12. Mathew A, Devesa SS, Fraumeni JF, Chow W-H. Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992. *Eur J Cancer Prev*. 2002 Apr;11(2):171–8.
13. Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The Evolving Presentation of Renal Carcinoma in the United States: Trends From the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *J Urol*. 2006;176(6):2397–400.
14. SEER mortality, source US Mortality Files National Centre of Health statistics CDC [Internet]. <http://seer.cancer.gov/mortality/>. 2012. Available from: <http://seer.cancer.gov/mortality/>
15. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: A need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(18):1331–4.
16. Hock LM, Lynch J, Balaji KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J Urol*. 2002 Jan;167(1):57–60.
17. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Sep 20;98(18):1331–4.
18. Campbell SC, Novick AC, Bukowski RM. Renal Tumors. *Urology Campbell's 10th Edition*. 2005.

19. Hunt JD, Van Der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. Elsevier Ltd; 2005;114(5):101–8.
20. MacLeod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol*. Elsevier Ltd; 2013;190(5):1657–61.
21. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2015 Jul 3;
22. McLaughlin JK, Lindblad P, Møller A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. *Int J Cancer*. 1995 Jan 17;60(2):194–8.
23. Xu Y, Qi Y, Zhang J, Lu Y, Song J, Dong B, et al. The impact of smoking on survival in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014 Jul;35(7):6633–40.
24. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 2000 Nov 2;343(18):1305–11.
25. Grove JS, Nomura A, Severson RK, Stemmermann GN. The association of blood pressure with cancer incidence in a prospective study. *Am J Epidemiol*. 1991 Nov 1;134(9):942–7.
26. Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC, et al. A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control*. 2005 Nov;16(9):1099–106.
27. Vatten LJ, Trichopoulos D, Holmen J, Nilsen TIL. Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway. *Br J Cancer*. 2007 Jul 2;97(1):112–4.
28. Fraser GE, Phillips RL, Beeson WL. Hypertension, antihypertensive medication and risk of renal carcinoma in California Seventh-Day Adventists. *Int J Epidemiol*. 1990 Dec;19(4):832–8.
29. Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS, Stergachis A, LaCroix AZ, Barlow WE. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol*. 1999 Mar 15;149(6):521–30.
30. Steffens J, Bock R, Braedel HU, Isenberg E, Bührle CP, Ziegler M. Renin-producing renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 1990 Jan;18(1):56–60.
31. Laski ME, Vugrin D. Paraneoplastic syndromes in hypernephroma. *Semin Nephrol*. 1987 Jun;7(2):123–30.
32. Sanfilippo KM, McTigue KM, Fidler CJ, Neaton JD, Chang Y, Fried LF, et al. Hypertension and obesity and the risk of kidney cancer in 2 large cohorts of US men and women. *Hypertension*. 2014 May;63(5):934–41.
33. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Mar 16;371(9612):569–78.
34. Bjørge T, Tretli S, Engeland A. Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;160(12):1168–76.
35. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007 Dec 1;335(7630):1134.
36. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2006 Feb 1;118(3):728–38.

37. Popkin BM. The nutrition transition: an overview of world patterns of change. *Nutr Rev.* 2004 Jul;62(7 Pt 2):S140–3.
38. Walther MM, Choyke PL, Glenn G, Lyne JC, Rayford W, Venzon D, et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol.* 1999;161(5):1475–9.
39. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol.* 2003 Dec;170(6 Pt 1):2163–72.
40. Zbar B, Glenn G, Lubensky I, Choyke P, Walther MM, Magnusson G, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. *J Urol.* 1995 Mar;153(3 Pt 2):907–12.
41. Linehan WM, Lerman MI, Zbar B. Identification of the von Hippel-Lindau (VHL) gene. Its role in renal cancer. *JAMA.* 1995 Feb 15;273(7):564–70.
42. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999 May 20;399(6733):271–5.
43. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, Isola J, Roth S, Pukkala E, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Mar 13;98(6):3387–92.
44. Kiuru M, Launonen V, Hietala M, Aittomäki K, Vierimaa O, Salovaara R, et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol.* 2001 Sep;159(3):825–9.
45. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol.* 1977 Dec;113(12):1674–7.
46. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler R a, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(12):1542–52.
47. Baba M, Furihata M, Hong S-B, Tessarollo L, Haines DC, Southon E, et al. Kidney-targeted Birt-Hogg-Dubé gene inactivation in a mouse model: Erk1/2 and Akt-mTOR activation, cell hyperproliferation, and polycystic kidneys. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Jan 16;100(2):140–54.
48. Washecka R, Hanna M. Malignant renal tumors in tuberous sclerosis. *Urology.* 1991 Apr;37(4):340–3.
49. Karami S, Daugherty SE, Purdue MP. A prospective study of alcohol consumption and renal cell carcinoma risk. *Int J Cancer.* 2015 Jul 1;137(1):238–42.
50. Ishikawa I, Saito Y, Onouchi Z, Kitada H, Suzuki S, Kurihara S, et al. Development of acquired cystic disease and adenocarcinoma of the kidney in glomerulonephritic chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1980 Jul;14(1):1–6.
51. Heinz-Peer G, Schoder M, Rand T, Mayer G, Mostbeck GH. Prevalence of acquired cystic kidney disease and tumors in native kidneys of renal transplant recipients: a prospective US study. *Radiology.* 1995 Jun;195(3):667–71.
52. Bretan PN, Busch MP, Hricak H, Williams RD. Chronic renal failure: a significant risk factor in the development of acquired renal cysts and renal cell carcinoma. Case reports and review of the literature. *Cancer.* 1986 May 1;57(9):1871–9.
53. Wideroff L, Gridley G, Møller M, Chow WH, Linet M, Keehn S, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Sep 17;89(18):1360–5.

54. Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergström A, Wolk A, Gridley G, et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia*. 1999 Jan;42(1):107–12.
55. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, D’Avanzo B, Boyle P. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer*. 1994 Nov;70(5):950–3.
56. Kreiger N, Marrett LD, Dodds L, Hilditch S, Darlington GA. Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 1993 Mar;4(2):101–10.
57. Zucchetto A, Dal Maso L, Tavani A, Montella M, Ramazzotti V, Talamini R, et al. History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. *Ann Oncol*. 2007 Mar;18(3):596–600.
58. Chow WH, Lindblad P, Gridley G, Nyrén O, McLaughlin JK, Linet MS, et al. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Oct 1;89(19):1453–7.
59. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):615–21.
60. Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Albanes D, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Dec 3;100(23):1695–706.
61. Neuhauser ML, Wassertheil-Smoller S, Thomson C, Aragaki A, Anderson GL, Manson JE, et al. Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women’s Health Initiative cohorts. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 9;169(3):294–304.
62. Wolk A, Gridley G, Niwa S, Lindblad P, McCredie M, Mellempgaard A, et al. International renal cell cancer study. VII. Role of diet. *Int J Cancer*. 1996 Jan 3;65(1):67–73.
63. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, et al. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2006 Jun 15;118(12):3133–9.
64. George SM, Park Y, Leitzmann MF, Freedman ND, Dowling EC, Reedy J, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jan;89(1):347–53.
65. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami H-O, Albanes D, Bernstein L, et al. Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2007 May 16;99(10):801–10.
66. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Mellempgaard A, Helmert U, Lindblad P, et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer*. 1995 May 29;61(5):601–5.
67. Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Schill W. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol*. 2000 Dec;29(6):1014–24.
68. Hansen J, Sallmén M, Seldén AI, Anttila A, Pukkala E, Andersson K, et al. Risk of cancer among workers exposed to trichloroethylene: analysis of three Nordic cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jun 19;105(12):869–77.
69. OBERLING C, RIVIERE M, HAGUENAU F. Ultrastructure of the clear cells in renal carcinomas and its importance for the demonstration of their renal origin. *Nature*. 1960 Apr 30;186:402–3.
70. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1985 Jan;48(3):207–17.
71. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas,

oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract*. 1986 May;181(2):125–43.

72. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol*. 1997;183(2):131–3.

73. Eble JN, Sauter G, Epstein JI SI. Tumours of the urinary system and male genital organs. WHO classification tumors. Volume 7, p.-10 p.

74. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults. *Eur Urol*. 2006;49(5):798–805.

75. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding Pathologic Variants of Renal Cell Carcinoma: Distilling Therapeutic Opportunities from Biologic Complexity. *Eur Urol. European Association of Urology*; 2014;67(1):85–97.

76. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982 Oct;6(7):655–63.

77. Chu PG, Weiss LM. Cytokeratin 14 immunoreactivity distinguishes oncocytic tumour from its renal mimics: an immunohistochemical study of 63 cases. *Histopathology*. 2001 Nov;39(5):455–62.

78. Al-Ahmadie HA, Alden D, Qin L-X, Olgac S, Fine SW, Gopalan A, et al. Carbonic anhydrase IX expression in clear cell renal cell carcinoma: an immunohistochemical study comparing 2 antibodies. *Am J Surg Pathol*. 2008 Mar;32(3):377–82.

79. Algaba F, Akaza H, López-Beltrán A, Martignoni G, Moch H, Montironi R, et al. Current pathology keys of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):634–43.

80. Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL. Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2000 Mar;24(2):203–10.

81. Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, Bergsland E, Hanahan D. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest*. 2003 May;111(9):1287–95.

82. Suzigan S, López-Beltrán A, Montironi R, Drut R, Romero A, Hayashi T, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma : a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. *Am J Clin Pathol*. 2006 Feb;125(2):217–22.

83. Gong K, Zhang N, He Z, Zhou L, Lin G, Na Y. Multilocular cystic renal cell carcinoma: an experience of clinical management for 31 cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008 Apr;134(4):433–7.

84. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol*. 1997 Jun;10(6):537–44.

85. Brunelli M, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Cheng L. Gains of chromosomes 7, 17, 12, 16, and 20 and loss of Y occur early in the evolution of papillary renal cell neoplasia: a fluorescent in situ hybridization study. *Mod Pathol*. 2003 Oct;16(10):1053–9.

86. Tickoo SK, Amin MB, Zarbo RJ. Colloidal iron staining in renal epithelial neoplasms, including chromophobe renal cell carcinoma: emphasis on technique and patterns of staining. *Am J Surg Pathol*. 1998 Apr;22(4):419–24.

87. Pavlovich CP, Grubb RL, Hurley K, Glenn GM, Toro J, Schmidt LS, et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Urol*. 2005;173(5):1482–6.

88. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Shuin T, Enzan H. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol*. 2003 Jul;18(3):935–42.



89. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, Nagashima Y, Ozono S, Igarashi T. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J Urol*. 2006 Jul;176(1):40–3; discussion 43.
90. Rumpelt HJ, Störkel S, Moll R, Schärfe T, Thoenes W. Bellini duct carcinoma: further evidence for this rare variant of renal cell carcinoma. *Histopathology*. 1991 Mar;18(2):115–22.
91. Füzesi L, Cober M, Mittermayer C. Collecting duct carcinoma: cytogenetic characterization. *Histopathology*. 1992 Aug;21(2):155–60.
92. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol*. 1995 Jan;19(1):1–11.
93. Swartz MA, Karth J, Schneider DT, Rodriguez R, Beckwith JB, Perlman EJ. Renal medullary carcinoma: clinical, pathologic, immunohistochemical, and genetic analysis with pathogenetic implications. *Urology*. 2002 Dec;60(6):1083–9.
94. Yang XJ, Sugimura J, Tretiakova MS, Furge K, Zagaja G, Sokoloff M, et al. Gene expression profiling of renal medullary carcinoma: potential clinical relevance. *Cancer*. 2004 Mar 1;100(5):976–85.
95. Shen SS, Ro JY, Tamboli P, Truong LD, Zhai Q, Jung S-J, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney is probably a variant of papillary renal cell carcinoma with spindle cell features. *Ann Diagn Pathol*. 2007 Mar;11(1):13–21.
96. Lee CT, Katz J, Fearn P a., Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol*. 2002;7(4):135–40.
97. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). *Urology*. 2000;56(1):58–62.
98. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun a. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol*. 2000;163(2):426–30.
99. Patard J-J, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int*. 2002 Sep;90(4):358–63.
100. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MHT, Han K, Dorey FJ, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1742–6.
101. Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol*. 1989 Aug;7(3):158–71.
102. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2530–40.
103. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
104. Patard J-J, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2003 Aug;44(2):226–32.
105. Patard J-J, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2004 Sep;172(3):858–62.
106. Pak JS, Lascano D, Finkelstein JB, McKiernan JM, DeCastro GJ, Capitanio U, et al. MP44-17 THE SIGNIFICANCE OF SYMPTOMATOLOGY: ANALYSIS FROM THE INTERNATIONAL RENAL CELL CARCINOMA-VEIN THROMBUS CONSORTIUM (IRCC-VTC). *J Urol*. Elsevier; 2015 Aug 6;193(4):e533.

107. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? *Int Urol Nephrol*. 2011 Sep;43(3):687–90.
108. Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, Linehan WM, Thakore KN, Walther MM. Small ( $\leq 3$ -cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology*. 1996 Mar;198(3):785–8.
109. Sureka B, Lal A, Khandelwal N, Joshi K, Singh SK, Agarwal MM, et al. Dynamic computed tomography and Doppler findings in different subtypes of renal cell carcinoma with their histopathological correlation. *J Cancer Res Ther*. Jan;10(3):552–7.
110. Khan AR, Anwar K, Fatima N, Khan SF. Comparison of CT scan and colour flow Doppler ultrasound in detecting venous tumour thrombosis in renal cell carcinoma. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. Jan;20(3):47–50.
111. Habboub HK, Abu-Yousef MM, Williams RD, See WA, Schweiger GD. Accuracy of color Doppler sonography in assessing venous thrombus extension in renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Jan;168(1):267–71.
112. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med*. 2008 Feb;29(1):28–44.
113. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014 Jul;35(7):6343–50.
114. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 1997 Aug;24(3):507–22.
115. Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, Kim CS, Kim K-R, Cho K-S. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Jun;178(6):1499–506.
116. Young JR, Margolis D, Sauk S, Pantuck AJ, Sayre J, Raman SS. Clear cell renal cell carcinoma: discrimination from other renal cell carcinoma subtypes and oncocytoma at multiphasic multidetector CT. *Radiology*. 2013 May;267(2):444–53.
117. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology*. 1986 Jan;158(1):1–10.
118. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology*. 2005 Sep;66(3):484–8.
119. Guzzo TJ, Pierorazio PM, Schaeffer EM, Fishman EK, Allaf ME. The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009 Feb;181(2):486–90; discussion 491.
120. Choyke PL. MR imaging in renal cell carcinoma. *Radiology*. 1988 Nov;169(2):572–3.
121. Agnello F, Roy C, Bazille G, Galia M, Midiri M, Charles T, et al. Small solid renal masses: characterization by diffusion-weighted MRI at 3 T. *Clin Radiol*. 2013 Jun;68(6):e301–8.
122. Lawrentschuk N, Gani J, Riordan R, Esler S, Bolton DM. Multidetector computed tomography vs magnetic resonance imaging for defining the upper limit of tumour thrombus in renal cell carcinoma: a study and review. *BJU Int*. 2005 Aug;96(3):291–5.
123. Taouli B, Thakur RK, Mannelli L, Babb JS, Kim S, Hecht EM, et al. Renal lesions: characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2009 May;251(2):398–407.
124. Ljungberg B, Hanbury D. Guidelines on renal cell carcinoma. *Eur Urol*.

125. Wang H-Y, Ding H-J, Chen J-H, Chao C-H, Lu Y-Y, Lin W-Y, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging*. 2012 Jan;12:464–74.
126. Novick AC, Campbell SC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for Management of the Clinical Stage 1 Renal Mass.
127. Volpe A, Finelli A, Gill IS, Jewett M a S, Martignoni G, Polascik TJ, et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):491–504.
128. Bernhard JC, Bigot P, Pignot G, Baumert H, Zini L, Lang H, et al. The accuracy of renal tumor biopsy: analysis from a national prospective study. *World J Urol*. 2015 Aug;33(8):1205–11.
129. Menogue SR, O’Brien B a, Brown AL, Cohen RJ. Percutaneous core biopsy of small renal mass lesions: a diagnostic tool to better stratify patients for surgical intervention. *BJU Int*. 2013 Apr;111(4 Pt B):E146–51.
130. Lebrete T, Poulain JE, Molinie V, Herve JM, Denoux Y, Guth A, et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1184–8; discussion 1188.
131. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk M a, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol*. European Association of Urology; 2010 Sep;58(3):398–406.
132. FLOCKS RH, KADESKY MC. Malignant neoplasms of the kidney; an analysis of 353 patients followed five years or more. *J Urol*. 1958 Feb;79(2):196–201.
133. PETKOVIC SD. An anatomical classification of renal tumors in the adult as a basis for prognosis. *J Urol*. 1959 May;81(5):618–23.
134. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1969 Mar;101(3):297–301.
135. Harner MH. TNM classification of malignant tumours. The Union; 1978.
136. Sobin, L., Gospodarowicz, Wittekind M and, C. TNM classification of malignant tumours. Wiley-Blackwell; 2009.
137. Hermanek P, Sobin LH. TNM Classification of Malignant Tumours. Springer Berlin Heidelberg; 1987.
138. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, et al. TNM staging of renal cell carcinoma. *Cancer*. 1997;80(5):992–3.
139. Moch H, Artibani W, Delahunt B, Ficarra V, Knuechel R, Montorsi F, et al. Reassessing the Current UICC/AJCC TNM Staging for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2009;56(4):636–43.
140. Neves RJ, Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol*. 1987 May;59(5):390–5.
141. Novick AC, Cosgrove DM. Surgical approach for removal of renal cell carcinoma extending into the vena cava and the right atrium. *J Urol*. 1980 Jun;123(6):947–50.
142. Ciano G, Vaidya A, Savoie M, Soloway M. Management of renal cell carcinoma with level III thrombus in the inferior vena cava. *J Urol*. 2002 Oct;168(4 Pt 1):1374–7.
143. Blute ML, Inman B. Chapter 157 - Vena caval thrombectomy. Third Edit. *Hinman’s Atlas of Urologic Surgery*. Elsevier Inc.; 1025-1042 p.
144. Moinzadeh A, Libertino J a. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol*. 2004 Feb;171(2 Pt 1):598–601.

145. Martínez-Salamanca JI, Novara G, Bertini R, Carballido J, Chromecki T, Ciancio G, et al. 1907 Level of Thrombous According To Mayo Clinic Classification Is an Independent Predictor of Perioperative Complications and Cancer-Related Outcome: Data of the Ircvt Rcc Venous Thrombus Consortium. *J Urol.* Elsevier Inc.; 2013 Apr;189(4):e782.
146. Lambert EH, Pierorazio PM, Shabsigh A, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM. Prognostic risk stratification and clinical outcomes in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with vascular tumor thrombus. *Urology.* 2007 Jun;69(6):1054–8.
147. Méjean A, Oudard S, Thiounn N. Prognostic factors of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2003 Mar;169(3):821–7.
148. Klatte T, Pantuck AJ, Riggs SB, Kleid MD, Shuch B, Zomorodian N, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1189–95; discussion 1195.
149. Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novara G, Bratti E, Zanolla L, Dal Bianco M, et al. Tumor-size breakpoint for prognostic stratification of localized renal cell carcinoma. *Urology.* 2004 Feb;63(2):235–9; discussion 239–40.
150. Ljungberg B, Bensalah K, Vice-chair AB, Canfield S, Associate SDG, Advocate RHGP, et al. Renal Cell Carcinoma Guidelines. EAU Guidel. 2015;
151. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1066–70.
152. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS, Lohse CM, Kwon ED, et al. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol.* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1218–21.
153. Ficarra V, Novara G, Iafrate M, Cappellaro L, Bratti E, Zattoni F, et al. Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3–4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome. *Eur Urol.* 2007 Mar;51(3):722–9; discussion 729–31.
154. Kim HL, Zisman A, Han K-R, Figlin R a, Belldegrin AS. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):588–91.
155. Martínez-Salamanca JI, Huang WC, Millán I, Bertini R, Bianco FJ, Carballido J a, et al. Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension. *Eur Urol.* 2011 Jan;59(1):120–7.
156. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol.* 2010 Oct;58(4):588–95.
157. Ficarra V, Righetti R, D’Amico A, Rubilotta E, Novella G, Malossini G, et al. Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Oncology.* 2001 Jan;61(1):10–5.
158. Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol.* 2003 Mar;169(3):909–16.
159. Al Otaibi M, Abou Youssif T, Alkhaldi A, Sircar K, Kassouf W, Aprikian A, et al. Renal cell carcinoma with inferior vena caval extention: impact of tumour extent on surgical outcome. *BJU Int.* 2009 Nov;104(10):1467–70.
160. Sevinç M, Kirkali Z, Yörükoğlu K, Mungan U, Sade M. Prognostic significance of microvascular invasion in localized renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2000 Dec;38(6):728–33.

161. Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997 Jul;158(1):45–9.
162. Babaian KN, Kim DY, Kenney P a., Wood CG, Wong J, Sanchez C, et al. Preoperative Predictors of Pathological Lymph Node Metastasis in Patients with Renal Cell Carcinoma Undergoing Retroperitoneal Lymph Node Dissection. *J Urol.* Elsevier Ltd; 2015;193(4):1101–7.
163. Delacroix SE, Chapin BF, Chen JJ, Nogueras-Gonzalez GM, Tamboli P, Matin SF, et al. Can a durable disease-free survival be achieved with surgical resection in patients with pathological node positive renal cell carcinoma? *J Urol.* American Urological Association Education and Research, Inc.; 2011;186(4):1236–41.
164. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer.* 2011 Jul 1;117(13):2873–82.
165. Tilki D, Hu B, Nguyen HG, Dall’Era MA, Bertini R, Carballido JA, et al. Impact of synchronous metastasis distribution on cancer-specific survival in renal cell carcinoma after radical nephrectomy with tumor thrombectomy. *J Urol.* (0).
166. Tosco L, Van Poppel H, Freja B, Gregoraci G, Joniau S. Survival and impact of clinical prognostic factors in surgically treated metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2013 Apr;63(4):646–52.
167. Zisman A, Pantuck AJ, Chao DH, Wieder JA, Dorey F, Said JW, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus: is cytoreductive nephrectomy for advanced disease associated with an increased complication rate? *J Urol.* 2002 Sep;168(3):962–7.
168. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1071–6.
169. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, et al. Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastases from Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol.* European Association of Urology; 2014;66(4):704–10.
170. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, Pritsch M, Pfitzenmaier J, Albers P, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol.* 2007 May;177(5):1703–8.
171. Wu J, Durbin-Johnson B, Martínez-Salamanca JJ, Bertini R, Bianco FJ, Carballido J a., et al. 959 the Impact of Local and Distant Metastasis on Survival in Patients With Renal Cell Carcinoma Undergoing Nephrectomy With Tumor Thrombectomy. *J Urol.* 2011 Apr;185(4):e386.
172. Wagner B, Patard J-J, Méjean A, Bensalah K, Verhoest G, Zigeuner R, et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009 Feb;55(2):452–9.
173. Spiess PE, Kurian T, Lin H-Y, Rawal B, Kim T, Sexton WJ, et al. Preoperative metastatic status, level of thrombus and body mass index predict overall survival in patients undergoing nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt B):E470–4.
174. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J, Einarsson G V. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. *Urology.* 2005 Dec;66(6):1186–91.
175. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649–55.
176. Karnofsky DA BJ. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents* Columbia University Press. New York: MacLeod; 1949. p. 191–205.
177. Zisman a, Pantuck a J, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal

cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1649–57.

178. Lamb GW a, Aitchison M, Ramsey S, Housley SL, McMillan DC. Clinical utility of the Glasgow Prognostic Score in patients undergoing curative nephrectomy for renal clear cell cancer: basis of new prognostic scoring systems. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2012;106(2):279–83.

179. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guillé F, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):859–63.

180. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson G V. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: A retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol*. 2005;48(4):593–600.

181. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2009 Jun;22 Suppl 2:S24–36.

182. Tilki D, Nguyen HG, Dall’era MA, Bertini R, Carballido JA, Chromecki T, et al. Impact of Histologic Subtype on Cancer-specific Survival in Patients with Renal Cell Carcinoma and Tumor Thrombus. *Eur Urol*. 2013 Jul 10;

183. Kim KH, You D, Jeong IG, Kwon T-W, Cho YM, Hong JH, et al. Type II papillary histology predicts poor outcome in patients with renal cell carcinoma and vena cava thrombus. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11 Pt B):E673–8.

184. Dall’Oglio MF, Arap MA, Antunes AA, Cury J, Leite KR, Srougi M. Impact of clinicopathological parameters in patients treated for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2007 May;177(5):1687–91.

185. Lam JS, Shvarts O, Said JW, Pantuck AJ, Seligson DB, Aldridge ME, et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005 Jun 15;103(12):2517–25.

186. Bui MHT, Visapaa H, Seligson D, Kim H, Han K-R, Huang Y, et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and KI67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2461–6.

187. Rioux-Leclercq N, Fergelot P, Zerrouki S, Leray E, Jouan F, Bellaud P, et al. Plasma level and tissue expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma: a prospective study of 50 cases. *Hum Pathol*. 2007 Oct;38(10):1489–95.

188. Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T, Bergh A, Landberg G, Ljungberg B. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2004 Feb;93(3):297–302.

189. Patard JJ. Biological character of renal tumors with cava thrombus. *Eur Urol Suppl*. 2003;2(1):180:a709.

190. Tollefson MK, Thompson RH, Sheinin Y, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, et al. Ki-67 and coagulative tumor necrosis are independent predictors of poor outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma and not surrogates for each other. *Cancer*. 2007 Aug 15;110(4):783–90.

191. Ngo TC, Wood CG, Karam JA. Biomarkers of renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2014 Apr;32(3):243–51.

192. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: A contemporary review. *Eur Urol*. 2011;60(4):644–61.

193. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 1988 Dec 15;48(24 Pt 1):7310–3.

194. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):289–96.

195. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Bomerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of



the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):832–41.

196. Escudier B, Choueiri TK, Oudard S, Szczyluk C, Négrier S, Ravaud A, et al. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy: new paradigm from a large phase III trial with shark cartilage extract AE 941. *J Urol*. 2007 Nov;178(5):1901–5.

197. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013 Feb;14(2):141–8.

198. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 15;19(6):1649–57.

199. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2005 Jan;173(1):48–51.

200. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001;166(1):63–7.

201. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al. External Validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade, and Necrosis (SSIGN) Score for Clear-Cell Renal Cell Carcinoma in a Single European Centre Applying Routine Pathology. *Eur Urol*. 2010;57(1):102–11.

202. Parker AS, Leibovich BC, Lohse CM, Sheinin Y, Kuntz SM, Eckel-Passow JE, et al. Development and evaluation of BioScore: a biomarker panel to enhance prognostic algorithms for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2009 May 15;115(10):2092–103.

203. Martínez-Salamanca JI. Modelo predictivo para la supervivencia y la mortalidad perioperatoria en pacientes con carcinoma renal y extensión venosa tumoral (estudio internacional multi-institucional). Universidad Autónoma de Madrid; 2011.

204. Nakayama T, Saito K, Fujii Y, Abe-Suzuki S, Nakanishi Y, Kijima T, et al. Pre-operative risk stratification for cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma with venous involvement who underwent nephrectomy. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Aug;44(8):756–61.

205. Haddad AQ, Leibovich BC, Abel EJ, Luo J-H, Krabbe L-M, Thompson RH, et al. Preoperative multivariable prognostic models for prediction of survival and major complications following surgical resection of renal cell carcinoma with suprahepatic caval tumor thrombus. *Urol Oncol*. 2015 May 21;

206. Volpe A, Panzarella T, Rendon R a., Haider M a., Kondylis FI, Jewett M a S. The Natural History of Incidentally Detected Small Renal Masses. *Cancer*. 2004;100(4):738–45.

207. Remzi M, Ozsoy M, Klingler H-C, Susani M, Waldert M, Seitz C, et al. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):896–9.

208. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DYT, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol*. 2006;175(2):425–31.

209. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review. *J Urol*. 2008 Apr;179(4):1227–33; discussion 1233–4.

210. Pahernik S, Ziegler S, Roos F, Melchior SW, Thüroff JW. Small renal tumors: correlation of clinical and pathological features with tumor size. *J Urol*. 2007 Aug;178(2):414–7; discussion 416–7.

211. Klatte T, Patard J-J, de Martino M, Bensalah K, Verhoest G, de la Taille A, et al. Tumor size does not

- predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. *J Urol*. 2008 May;179(5):1719–26.
212. Heuer R, Gill IS, Guazzoni G, Kirkali Z, Marberger M, Richie JP, et al. A critical analysis of the actual role of minimally invasive surgery and active surveillance for kidney cancer. *Eur Urol*. 2010 Feb;57(2):223–32.
213. Jewett MAS, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol*. 2011 Jul;60(1):39–44.
214. Herr HW. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year followup. *J Urol*. 1999;161(1):33–5.
215. Carini M, Minervini A, Masieri L, Lapini A, Serni S. Simple enucleation for the treatment of PT1a renal cell carcinoma: our 20-year experience. *Eur Urol*. 2006 Dec;50(6):1263–8; discussion 1269–71.
216. Uzzo RG, Novick a C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*. 2001;166(1):6–18.
217. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu J a., Gill IS, Janetschek G, Jewett M a S, et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):662–72.
218. Breda A, Stepanian S V, Liao J, Lam JS, Guazzoni G, Stifelman M, et al. Positive margins in laparoscopic partial nephrectomy in 855 cases: a multi-institutional survey from the United States and Europe. *J Urol*. 2007 Jul;178(1):47–50; discussion 50.
219. Marszalek M, Carini M, Chlosta P, Jeschke K, Kirkali Z, Knüchel R, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery. *Eur Urol*. 2012 Apr;61(4):757–63.
220. Breda A, Finelli A, Janetschek G, Porpiglia F, Montorsi F. Complications of laparoscopic surgery for renal masses: prevention, management, and comparison with the open experience. *Eur Urol*. 2009 Apr;55(4):836–50.
221. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, Kamihira O, Kato K, Gotoh M. Ischemic renal damage after nephron-sparing surgery in patients with normal contralateral kidney. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):209–15.
222. Becker F, Van Poppel H, Hakenberg OW, Stief C, Gill I, Guazzoni G, et al. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2009 Oct;56(4):625–34.
223. Mir MC, Campbell RA, Sharma N, Remer EM, Simmons MN, Li J, et al. Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: functional and volumetric analysis. *Urology*. 2013 Aug;82(2):263–8.
224. Zhang Z, Ercole CE, Remer EM, Mir MC, Takagi T, Velet L, et al. Analysis of Atrophy After Clamped Partial Nephrectomy and Potential Impact of Ischemia. *Urology*. 2015 Jun;85(6):1417–23.
225. Lane BR, Demirjian S, Derweesh IH, Takagi T, Zhang Z, Velet L, et al. Survival and Functional Stability in Chronic Kidney Disease Due to Surgical Removal of Nephrons: Importance of the New Baseline Glomerular Filtration Rate. *Eur Urol*. European Association of Urology; 2015;1–8.
226. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*. 2007 Jul;178(1):41–6.
227. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):543–52.
228. Belldegrun BA, Tsui K, Jean B, Smith RB. Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2868–75.

229. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc.* 2000 Dec;75(12):1236–42.
230. Filipas D, Fichtner J, Spix C, Black P, Carus W, Hohenfellner R, et al. Nephron-sparing surgery of renal cell carcinoma with a normal opposite kidney: long-term outcome in 180 patients. *Urology.* 2000 Sep 1;56(3):387–92.
231. Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. *Urology.* 2002 Dec;60(6):998–1002.
232. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol.* 2000 Feb;163(2):442–5.
233. Becker F, Siemer S, Hack M, Humke U, Ziegler M, Stöckle M. Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm. *Eur Urol.* 2006 Jun;49(6):1058–63; discussion 1063–4.
234. Pahernik S, Roos F, Hampel C, Gillitzer R, Melchior SW, Thüroff JW. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma with normal contralateral kidney: 25 years of experience. *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2027–31.
235. Gill IS, Colombo JR, Moinzadeh A, Finelli A, Ukimura O, Tucker K, et al. Laparoscopic partial nephrectomy in solitary kidney. *J Urol.* 2006 Feb;175(2):454–8.
236. Permpongkosol S, Bagga HS, Romero FR, Sroka M, Jarrett TW, Kavoussi LR. Laparoscopic Versus Open Partial Nephrectomy for the Treatment of Pathological T1N0M0 Renal Cell Carcinoma: A 5-Year Survival Rate. *J Urol.* 2006;176(5):1984–9.
237. Bollens R, Rosenblatt A, Espinoza BP, De Groote A, Quackels T, Roumeguere T, et al. Laparoscopic partial nephrectomy with “on-demand” clamping reduces warm ischemia time. *Eur Urol.* 2007 Sep;52(3):804–9.
238. Lane BR, Gill IS. 5-Year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol.* 2007 Jan;177(1):70–4; discussion 74.
239. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, Carducci M a, et al. Kidney cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9(9):960–77.
240. Droller MJ. Surgical management of urologic disease. Mosby Year Book; 1992.
241. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, et al. Kidney cancer, version 3.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015 Feb;13(2):151–9.
242. O’Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol.* 2009 May;181(5):2009–17.
243. Capitanio U, Becker F, Blute ML, Mulders P, Patard J-J, Russo P, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011 Dec;60(6):1212–20.
244. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol.* 1991 Nov;146(5):1224–7.
245. Joslyn SA, Sirintrapun SJ, Konety BR. Impact of lymphadenectomy and nodal burden in renal cell carcinoma: retrospective analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology.* 2005 Apr;65(4):675–80.
246. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment

- of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol.* 2009 Jan;55(1):28–34.
247. Crispin PL, Breau RH, Allmer C, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, et al. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: Indications and recommendations for surgical templates. *Int Braz J Urol. European Association of Urology*; 2011;37(2):280–1.
248. Van Poppel H, Deroo F JS. Open Surgical Treatment of Localised Renal Cell Cancer. *EAU Updat Ser.* 2003;1(4):220–5.
249. Hemal AK, Kumar A, Gupta NP, Kumar R. Oncologic outcome of 132 cases of laparoscopic radical nephrectomy with intact specimen removal for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2007 Dec;25(6):619–26.
250. Berger A, Brandina R, Atalla MA, Herati AS, Kamoi K, Aron M, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol.* 2009 Nov;182(5):2172–6.
251. Dunn MD, Portis a J, Shalhav a L, Elbahnasy a M, Heidorn C, McDougall EM, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. *J Urol.* 2000;164(4):1153–9.
252. Gabr AH, Gdor Y, Strobe SA, Roberts WW, Wolf JS. Approach and Specimen Handling Do Not Influence Oncological Perioperative and Long-Term Outcomes After Laparoscopic Radical Nephrectomy. *J Urol.* 2009 Sep;182(3):874–80.
253. Permpongkosol S, Link RE, Su L-M, Romero FR, Bagga HS, Pavlovich CP, et al. Complications of 2,775 urological laparoscopic procedures: 1993 to 2005. *J Urol.* 2007 Feb;177(2):580–5.
254. Hafron J, Kaouk JH. Ablative techniques for the management of kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2007 May;4(5):261–9.
255. Aron M, Gill IS. Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINSS) for renal tumours part I: laparoscopic partial nephrectomy. *Eur Urol.* 2007 Feb;51(2):337–46; discussion 46–7.
256. Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS, McGovern FJ, Mueller P, Gervais DA. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2013 Mar;63(3):486–92.
257. Georgiades CS, Rodriguez R. Efficacy and safety of percutaneous cryoablation for stage 1A/B renal cell carcinoma: results of a prospective, single-arm, 5-year study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014 Dec;37(6):1494–9.
258. Ma Y, Bedir S, Cadeddu JA, Gahan JC. Long-term outcomes in healthy adults after radiofrequency ablation of T1a renal tumours. *BJU Int.* 2014 Jan;113(1):51–5.
259. Wah TM, Irving HC, Gregory W, Cartledge J, Joyce AD, Selby PJ. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int.* 2014 Mar;113(3):416–28.
260. Kim EH, Tanagho YS, Bhayani SB, Saad NE, Benway BM, Figenshau RS. Percutaneous cryoablation of renal masses: Washington University experience of treating 129 tumours. *BJU Int.* 2013 May;111(6):872–9.
261. Ramirez D, Ma Y-B, Bedir S, Antonelli JA, Cadeddu JA, Gahan JC. Laparoscopic radiofrequency ablation of small renal tumors: long-term oncologic outcomes. *J Endourol.* 2014 Mar;28(3):330–4.
262. Best SL, Park SK, Youssef RF, Yaacoub RF, Olweny EO, Tan YK, et al. Long-term outcomes of renal tumor radio frequency ablation stratified by tumor diameter: size matters. *J Urol.* 2012 Apr;187(4):1183–9.
263. Tanagho YS, Bhayani SB, Kim EH, Figenshau RS. Renal cryoablation versus robot-assisted partial nephrectomy: Washington University long-term experience. *J Endourol.* 2013 Dec;27(12):1477–86.
264. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, Mandrekar J, Kurup AN, Weisbrod AJ, et al. Percutaneous ablation

of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Feb;200(2):461–6.

265. Skinner DG, Pfister RF, Colvin R. Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: the rationale for aggressive surgical management. *J Urol*. 1972 May;107(5):711–6.

266. Pouliot F, Shuch B, Larochelle JC, Pantuck A, Belldegrun AS. Contemporary management of renal tumors with venous tumor thrombus. *J Urol*. Elsevier Inc.; 2010 Sep;184(3):833–41; quiz 1235.

267. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, Pritsch M, Pfitzenmaier J, Albers P, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol*. 2007 May;177(5):1703–8.

268. Gorin M a, González J, Garcia-Roig M, Ciano G. Transplantation techniques for the resection of renal cell carcinoma with tumor thrombus: A technical description and review. *Urol Oncol*. 2012 Sep 10;

269. Parekh DJ, Cookson MS, Chapman W, Harrell F, Wells N, Chang SS, et al. Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcomes. *J Urol*. 2005 Jun;173(6):1897–902.

270. Shuch B, Crispen PL, Leibovich BC, Larochelle JC, Pouliot F, Pantuck AJ, et al. Cardiopulmonary bypass and renal cell carcinoma with level IV tumour thrombus: can deep hypothermic circulatory arrest limit perioperative mortality? *BJU Int*. 2011 Mar;107(5):724–8.

271. Lawandy SM, Kurian T, Kim T, Mangar D, Armstrong P a, Alsina AE, et al. Important surgical considerations in the management of renal cell carcinoma (RCC) with inferior vena cava (IVC) tumour thrombus. *BJU Int*. 2012 Oct;110(7):926–39.

272. González J, Gorin M a, Garcia-Roig M, Ciano G. Inferior vena cava resection and reconstruction: Technical considerations in the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus. *Urol Oncol*. 2013 Mar 14;1–8.

273. Martin GL, Castle EP, Martin AD, Desai PJ, Lallas CD, Ferrigni RG, et al. Outcomes of laparoscopic radical nephrectomy in the setting of vena caval and renal vein thrombus: seven-year experience. *J Endourol*. 2008 Aug;22(8):1681–5.

274. Abaza R. Robotic surgery and minimally invasive management of renal tumors with vena caval extension. *Curr Opin Urol*. 2011 Mar;21(2):104–9.

275. Gill IS, Metcalfe C, Abreu A, Duddalwar V, Chopra S, Cunningham M, et al. Robotic Level III Inferior Vena Cava Tumor Thrombectomy: The initial series. *J Urol*. Elsevier Ltd; 2015;(July):1–10.

276. Vaidya A, Ciano G, Soloway M. Surgical techniques for treating a renal neoplasm invading the inferior vena cava. *J Urol*. 2003 Feb;169(2):435–44.

277. Ciano G, Livingstone AS, Soloway M. Surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the renal and inferior vena cava: the University of Miami experience in using liver transplantation techniques. *Eur Urol*. 2007 Apr;51(4):988–94; discussion 994–5.

278. Ciano G, Shirodkar SP, Soloway MS, Livingstone AS, Barron M, Salerno T a. Renal carcinoma with supradiaphragmatic tumor thrombus: avoiding sternotomy and cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. Elsevier Inc.; 2010 Feb;89(2):505–10.

279. Glazer A, Novick AC. Preoperative transesophageal echocardiography for assessment of vena caval tumor thrombi: a comparative study with venacavography and magnetic resonance imaging. *Urology*. 1997 Jan;49(1):32–4.

280. Husillos Alonso A, Carbonero García M, González Enguita C. Is there a role for systemic targeted therapy after surgical treatment for metastases of renal cell carcinoma? *World J Nephrol*. 2015 May 6;4(2):254–62.



281. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125–34.
282. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2516–24.
283. van der Veldt AAM, Meijerink MR, van den Eertwegh AJM, Bex A, de Gast G, Haanen JBA, et al. Sunitinib for Treatment of Advanced Renal Cell Cancer: Primary Tumor Response. *Clin Cancer Res*. 2008 Mar 27;14(8):2431–6.
284. Powles T, Kayani I, Blank C, Chowdhury S, Horenblas S, Peters J, et al. The safety and efficacy of sunitinib before planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Ann Oncol*. 2011 May;22(5):1041–7.
285. Hellenthal NJ, Underwood W, Penetrante R, Litwin A, Zhang S, Wilding GE, et al. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):859–64.
286. Silberstein JL, Millard F, Mehrazin R, Kopp R, Bazzi W, DiBlasio CJ, et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int*. 2010 Nov;106(9):1270–6.
287. Rini BI, Garcia J, Elson P, Wood L, Shah S, Stephenson A, et al. The Effect of Sunitinib on Primary Renal Cell Carcinoma and Facilitation of Subsequent Surgery. *J Urol*. 2012 May;187(5):1548–54.
288. Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, Wallen EM, Nielsen ME, Grigson G, et al. Neoadjuvant Clinical Trial With Sorafenib for Patients With Stage II or Higher Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 16;28(9):1502–7.
289. Karam JA, Devine CE, Urbauer DL, Lozano M, Maity T, Ahrar K, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2014 Nov;66(5):874–80.
290. Robert G, Gabbay G, Bram R, Wallerand H, Deminière C, Cornelis F, et al. Complete Histologic Remission after Sunitinib Neoadjuvant Therapy in T3b Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2009 Jun;55(6):1477–80.
291. Cost NG, Delacroix SE, Sleeper JP, Smith PJ, Youssef RF, Chapin BF, et al. The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur Urol*. European Association of Urology; 2011;59(6):912–8.
292. Bigot P, Fardoun T, Bernhard JC, Xylinas E, Berger J, Rouprêt M, et al. Neoadjuvant targeted molecular therapies in patients undergoing nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy: is it useful? *World J Urol*. 2014 Feb;32(1):109–14.
293. Makarewicz R, Zarzycka M, Kulińska G, Windorbska W. The value of postoperative radiotherapy in advanced renal cell cancer. *Neoplasma*. 1998 Jan;45(6):380–3.
294. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, et al. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer*. 2005 Mar 14;92(5):843–6.
295. Jeon SH, Chang SG, Kim JI. The role of adjuvant immunotherapy after radical nephrectomy and prognostic factors in pT3N0M0 renal cell carcinoma. *Anticancer Res*. Jan;19(6C):5593–7.
296. Haas NB, Uzzo R. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2008 May;10(3):245–52.
297. Pal SK, Haas NB. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma: past, present, and future. *Oncologist*. 2014 Aug;19(8):851–9.



298. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):966–70.
299. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1655–9.
300. Fosså SD, Droz JP, Pavone-Macaluso MM, Debruyne FJ, Vermeylen K, Sylvester R. Vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: EORTC phase II trial 30882. The EORTC Genitourinary Group. *Eur J Cancer*. 1992 Jan;28A(4-5):878–80.
301. Neidhart JA, Anderson SA, Harris JE, Rinehart JJ, Laszlo J, Dexeus FH, et al. Vinblastine fails to improve response of renal cancer to interferon alfa-n1: high response rate in patients with pulmonary metastases. *J Clin Oncol*. 1991 May;9(5):832–6.
302. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*. 1995 Mar;13(3):688–96.
303. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am*. 2000 Feb;6 Suppl 1:S55–7.
304. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 1;23(1):133–41.
305. Yang JC. Randomized Study of High-Dose and Low-Dose Interleukin-2 in Patients With Metastatic Renal Cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 1;21(16):3127–32.
306. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* (London, England). 1999 Jan 2;353(9146):14–7.
307. Pyrhönen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Sep;17(9):2859–67.
308. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d’Immunothérapie. *N Engl J Med*. 1998;338(18):1272–8.
309. Geynisman DM. Anti-programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Antibody Nivolumab Leads to a Dramatic and Rapid Response in Papillary Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid and Rhabdoid Features. *Eur Urol*. 2015 Jul 17;
310. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006;295(21):2516–24.
311. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115–24.
312. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized Phase II Trial of First-Line Treatment With Sorafenib Versus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 26;27(8):1280–9.
313. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou S-S, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5422–8.

314. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylík C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* (London, England). 2007 Dec 22;370(9605):2103–11.
315. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylík C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061–8.
316. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722–31.
317. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):1412–8.
318. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylík C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2011 Dec 3;378(9807):1931–9.
319. Abraham RT, Gibbons JJ. The mammalian target of rapamycin signaling pathway: twists and turns in the road to cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2007 Jun 1;13(11):3109–14.
320. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271–81.
321. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* (London, England). 2008 Aug 9;372(9637):449–56.
322. Abel EJ, Thompson RH, Margulis V, Heckman JE, Merrill MM, Darwish OM, et al. Perioperative outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: A contemporary multicenter experience. *Eur Urol. European Association of Urology*; 2014;66(3):584–92.
323. Martínez-Salamanca JI, Linares E, González J, Bertini R, Carballido JA, Chromecki T, et al. Lessons learned from the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC). *Curr Urol Rep*. 2014 May;15(5):404.
324. Mythen M. Fit for surgery? *Anesth Analg*. 2011 May;112(5):1002–4.
325. Banz VM, Jakob SM, Inderbitzin D. Review article: improving outcome after major surgery: pathophysiological considerations. *Anesth Analg*. 2011 May;112(5):1147–55.
326. Rigaud J, Hetet J-F, Braud G, Battisti S, Le Normand L, Glemain P, et al. [Morbidity and mortality of renal cancer with inferior vena cava extension according to various types of surgical management]. *Prog Urol*. 2006 Apr;16(2):145–50.
327. Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality. *N Engl J Med*. 1979 Dec 20;301(25):1364–9.
328. Flood AB, Scott WR, Ewy W. Does practice make perfect? Part II: The relation between volume and outcomes and other hospital characteristics. *Med Care*. 1984 Feb;22(2):115–25.
329. Pieper D, Mathes T, Neugebauer E, Eikermann M. State of evidence on the relationship between high-volume hospitals and outcomes in surgery: a systematic review of systematic reviews. *J Am Coll Surg*. 2013 May;216(5):1015–25.e18.
330. Begg CB, Scardino PT. Taking stock of volume-outcome studies. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):393–4.

331. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2002 Apr 11;346(15):1128–37.
332. The Leapfrog Group: Informing Choices, Rewarding Excellence, Getting Health Care Right. [Internet]. [cited 2015 Jun 10]. Available from: <https://www.leapfroghospitalsurvey.org/>.
333. Schrag D, Panageas KS, Riedel E, Cramer LD, Guillem JG, Bach PB, et al. Hospital and surgeon procedure volume as predictors of outcome following rectal cancer resection. *Ann Surg*. 2002 Nov;236(5):583–92.
334. Bianco FJ, Riedel ER, Begg CB, Kattan MW, Scardino PT. Variations among high volume surgeons in the rate of complications after radical prostatectomy: further evidence that technique matters. *J Urol*. 2005 Jun;173(6):2099–103.
335. Dudley RA, Johansen KL, Brand R, Rennie DJ, Milstein A. Selective referral to high-volume hospitals: estimating potentially avoidable deaths. *JAMA*. 2000 Mar 1;283(9):1159–66.
336. Halm EA, Lee C CM. How is volume related to quality in health care? A systematic review of research literature. In: M H, editor. *Interpreting the Care, volume-outcome relationship in the context of health*. Washington, DC: National: Academy Press; 2000. p. Appendix C.
337. Birkmeyer J, Siewers a, Finlayson E, Stukel T, Lucas F, Batista I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2002;346(15):1128–37.
338. Hannan EL, Radzyner M, Rubin D, Dougherty J, Brennan MF. The influence of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality for colectomy, gastrectomy, and lung lobectomy in patients with cancer. *Surgery*. 2002 Jan;131(1):6–15.
339. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA*. 1998 Nov 25;280(20):1747–51.
340. Hillner BE. Is cancer care best at high-volume providers? *Curr Oncol Rep*. 2001 Sep;3(5):404–9.
341. Birkmeyer JD, Finlayson E V, Birkmeyer CM. Volume standards for high-risk surgical procedures: potential benefits of the Leapfrog initiative. *Surgery*. 2001 Sep;130(3):415–22.
342. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Cohen a M, Warren JL, Begg CB. Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer. *JAMA*. 2000 Dec 20;284(23):3028–35.
343. Hodgson DC, Fuchs CS, Ayanian JZ. Impact of patient and provider characteristics on the treatment and outcomes of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Apr 4;93(7):501–15.
344. Marusch F, Koch A, Schmidt U, Pross M, Gastinger I, Lippert H. Hospital caseload and the results achieved in patients with rectal cancer. *Br J Surg*. 2001 Oct;88(10):1397–402.
345. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2002 Apr 11;346(15):1138–44.
346. Gilbert SM, Dunn RL, Miller DC, Daignault S, Ye Z, Hollenbeck BK. Mortality after urologic cancer surgery: impact of non-index case volume. *Urology*. 2008 May;71(5):906–10.
347. Mayer EK, Purkayastha S, Athanasiou T, Darzi A, Vale J a., Porter MP, et al. Is there a volume-outcome relationship for partial nephrectomy? *J Urol*. Elsevier Inc.; 2013 Jun;187(1):1–8.
348. Hanchanale VS, Javle P. Impact of hospital provider volume on outcome for radical urological cancer surgery in England. *Urol Int*. 2010 Jan;85(1):11–5.
349. Yao SL, Lu-Yao G. Population-based study of relationships between hospital volume of prostatectomies,

patient outcomes, and length of hospital stay. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Nov 17;91(22):1950–6.

350. Konety BR, Dhawan V, Allareddy V, Joslyn SA. Impact of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality from radical cystectomy: data from the health care utilization project. *J Urol.* 2005 May;173(5):1695–700.

351. Finlayson EVA, Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Lucas FL, Wennberg DE. Adjusting surgical mortality rates for patient comorbidities: more harm than good? *Surgery.* 2002 Nov;132(5):787–94.

352. Finlayson EVA, Goodney PP, Birkmeyer JD. Hospital volume and operative mortality in cancer surgery: a national study. *Arch Surg.* 2003 Jul;138(7):721–5; discussion 726.

353. Taub DA, Miller DC, Cowan JA, Dimick JB, Montie JE, Wei JT. Impact of surgical volume on mortality and length of stay after nephrectomy. *Urology.* 2004 May;63(5):862–7.

354. Yasunaga H, Yanaihara H, Fuji K, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S. Impact of hospital volume on postoperative complications and in-hospital mortality after renal surgery: data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Urology.* 2010 Sep;76(3):548–52.

355. Sun M, Bianchi M, Trinh Q-D, Abdollah F, Schmitges J, Jeldres C, et al. Hospital volume is a determinant of postoperative complications, blood transfusion and length of stay after radical or partial nephrectomy. *J Urol.* 2012 Feb;187(2):405–10.

356. Toren P, Abouassaly R, Timilshina N, Kulkarni G, Alibhai S, Finelli A. Results of a national population-based study of outcomes of surgery for renal tumors associated with inferior vena cava thrombus. *Urology.* 2013 Sep;82(3):572–7.

357. Mayer EK, Purkayastha S, Athanasiou T, Darzi A, Vale J a. Assessing the quality of the volume-outcome relationship in uro-oncology. *BJU Int.* 2009;103(3):341–9.

358. Almgård LE, Fernström I, Haverling M, Ljungqvist A. Treatment of renal adenocarcinoma by embolic occlusion of the renal circulation. *Br J Urol.* 1973 Oct;45(5):474–9.

359. Schwartz MJ, Smith EB, Trost DW, Vaughan ED. Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases. *BJU Int.* 2007 Apr;99(4):881–6.

360. Zielinski H, Szmigielski S, Petrovich Z. Comparison of preoperative embolization followed by radical nephrectomy with radical nephrectomy alone for renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2000 Feb;23(1):6–12.

361. Bakal CW, Cynamon J, Lakritz PS, Sprayregen S. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* Jan;4(6):727–31.

362. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, Fergany AF, Novick AC, Krishnamurthi V. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology.* 2009 Jul;74(1):154–9.

363. Haddad AQ, Wood CG, Abel EJ, Krabbe L-M, Darwish OM, Thompson RH, et al. Oncologic outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena caval thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter cohort. *J Urol.* 2014 Oct;192(4):1050–6.

364. Ciano G, Gonzalez J, Shirodkar SP, Angulo JC, Soloway MS. Liver transplantation techniques for the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena cava: step-by-step description. *Eur Urol. European Association of Urology;* 2011 Mar;59(3):401–6.

365. González J. Update on surgical management of renal cell carcinoma with venous extension. *Curr Urol Rep.* 2012 Feb;13(1):8–15.

366. Granberg CF, Boorjian SA, Schaff H V, Orszulak TA, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Surgical management, complications, and outcome of radical nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy facilitated by vascular bypass. *Urology*. 2008 Jul;72(1):148–52.
367. Novick a C, Kaye MC, Cosgrove DM, Angermeier K, Pontes JE, Montie JE, et al. Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperitoneal tumors with large vena caval thrombi. *Ann Surg*. 1990 Oct;212(4):472–6; discussion 476–7.
368. Stewart JR, Carey J a., McDougal WS, Merrill WH, Koch MO, Bender HW. Cavoatrial tumor thrombectomy using cardiopulmonary bypass without circulatory arrest. *Ann Thorac Surg. The Society of Thoracic Surgeons*; 1991 May;51(5):717–22.
369. Rigaud J, Hetet J-F, Braud G, Battisti S, Le Normand L, Glemain P, et al. Surgical care, morbidity, mortality and follow-up after nephrectomy for renal cancer with extension of tumor thrombus into the inferior vena cava: retrospective study since 1990s. *Eur Urol*. 2006 Aug;50(2):302–10.
370. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int*. 2004 Jul;94(1):33–41.
371. Shuch B, Larochelle JC, Onyia T, Vallera C, Margulis D, Pantuck AJ, et al. Intraoperative thrombus embolization during nephrectomy and tumor thrombectomy: critical analysis of the University of California-Los Angeles experience. *J Urol*. 2009 Feb;181(2):492–8; discussion 498–9.
372. Goetzl MA, Goluboff ET, Murphy AM, Katz AE, Mansukhani M, Sawczuk IS, et al. A contemporary evaluation of cytoreductive nephrectomy with tumor thrombus: Morbidity and long-term survival. *Urol Oncol*. Jan;22(3):182–7.
373. Boorjian SA, Sengupta S, Blute ML. Renal cell carcinoma: vena caval involvement. *BJU Int*. 2007 May;99(5 Pt B):1239–44.
374. Linares Espinós E, González J, Martínez-Salamanca JI, Novara G, Bertini R, Carballido J, et al. Transplant-Based Surgical Approach May Improve Postoperative Complications in Cases of Renal Cell Carcinoma and Tumor Thrombus. *J Urol*. 2015;193(4):e982.
375. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Kwon ED, Frank I, et al. Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma-can the 2002 primary tumor classification be improved? *J Urol*. 2005 Mar;173(3):716–9.
376. Glazer AA, Novick AC. Long-term followup after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol*. 1996 Feb;155(2):448–50.
377. Hatcher P a, Anderson EE, Paulson DF, Carson CC, Robertson JE. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *The Journal of urology*. 1991. p. 20–3; discussion 23–4.
378. Faba OR, Martínez Salamanca JI, Tilki D, Dall’Era MA, Nguyen HG, Roberto B, et al. Impact of Microscopic Vein Invasion on Cancer-Specific Survival in Patients With Renal Cell Carcinoma and Tumor Thrombus. *J Urol*. 2014;191(4):e318–9.
379. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205–13.
380. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992 May;111(5):518–26.
381. Wagner B, Patard J-J, Méjean A, Bensalah K, Verhoest G, Zigeuner R, et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2009 Feb;55(2):452–9.



382. Hirono M, Kobayashi M, Tsushima T, Obara W, Shinohara N, Ito K, et al. Impacts of clinicopathologic and operative factors on short-term and long-term survival in renal cell carcinoma with venous tumor thrombus extension: a multi-institutional retrospective study in Japan. *BMC Cancer*. 2013 Jan;13:447.
383. Donat SM. Standards for surgical complication reporting in urologic oncology: time for a change. *Urology*. 2007 Feb;69(2):221–5.
384. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Rouprêt M, Truss M. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: An ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Eur Urol*. 2012;61(2):341–9.
385. Martin RCG, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg*. 2002;235(6):803–13.
386. Karnes RJ, Blute ML. Surgery insight: management of renal cell carcinoma with associated inferior vena cava thrombus. *Nat Clin Pract Urol*. 2008 Jun;5(6):329–39.
387. Larson KJ, Hamlin RJ, Sprung J, Schroeder DR, Weingarten TN. Associations between Charlson Comorbidity Index and surgical risk severity and the surgical outcomes in advanced-age patients. *Am Surg*. 2014 Jun;80(6):555–60.
388. Lue K, Russell CM, Fisher J, Kurian T, Agarwal G, Luchey A, et al. Predictors of Postoperative Complications in Patients Who Undergo Radical Nephrectomy and IVC Thrombectomy: A Large Contemporary Tertiary Center Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2015 Sep 25;
389. St-Louis E, Iqbal S, Feldman LS, Sudarshan M, Deckelbaum DL, Razek TS, et al. Using the age-adjusted Charlson comorbidity index to predict outcomes in emergency general surgery. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(2):318–23.
390. Gettman MT, Boelter CW, Cheville JC, Zincke H, Bryant SC, Blute ML. Charlson co-morbidity index as a predictor of outcome after surgery for renal cell carcinoma with renal vein, vena cava or right atrium extension. *J Urol*. 2003 Apr;169(4):1282–6.
391. Ebbing J, Wiebach T, Kempkensteffen C, Miller K, Bachmann A, Günzel K, et al. Evaluation of perioperative complications in open and laparoscopic surgery for renal cell cancer with tumor thrombus involvement using the Clavien-Dindo classification. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Jul;41(7):941–52.
392. Hennis PML, Kroeze SGC, Bosch JLHR, Jans JJM. Impact of comorbidity on complications after nephrectomy: use of the Clavien Classification of Surgical Complications. *BJU Int*. 2012 Sep;110(5):682–7.
393. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987 Jan;40(5):373–83.
394. Santos Arrontes D, Fernández Aceñero MJ, García González JJ, Martín Muñoz M, Paniagua Andrés P. Survival analysis of clear cell renal carcinoma according to the Charlson comorbidity index. *J Urol*. 2008 Mar;179(3):857–61.
395. Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G, Boyd SD, Stiles QR. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg*. 1989 Sep;210(3):387–92; discussion 392–4.
396. Haddad AQ, Wood CG, Abel EJ, Krabbe L-M, Darwish OM, Thompson RH, et al. Oncologic Outcomes Following Surgical Resection of Renal Cell Carcinoma with Inferior Vena Caval Thrombus Extending Above the Hepatic Veins: A Contemporary Multicenter Cohort. *J Urol*. Elsevier Ltd; 2014;192(4):1050–6.
397. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int*. 2009 Jun;103(11):1496–500.



398. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol*. 2012 Aug;188(2):391–7.
399. Rabbani F, Hakimian P, Reuter VE, Simmons R, Russo P. Renal vein or inferior vena caval extension in patients with renal cortical tumors: impact of tumor histology. *J Urol*. 2004 Mar;171(3):1057–61.
400. Kaushik D, Linder BJ, Thompson RH, Eisenberg MS, Lohse CM, Cheville JC, et al. The Impact of Histology on Clinicopathologic Outcomes for Patients With Renal Cell Carcinoma and Venous Tumor Thrombus: A Matched Cohort Analysis. *Urology*. Elsevier Inc.; 2013 May 1;
401. Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2763–71.
402. Linares Espinós E, Martinez-Salamanca JI, Carballido J, Gonzalez J, Capitanio U, Chantada V, et al. 521 Impact of surgical volume on perioperative outcomes after nephrectomy with tumor thrombectomy. *Eur Urol Suppl*. 2016 Mar;15(3):e521–e521a.
403. Hannan EL. The relation between volume and outcome in health care. *N Engl J Med*. 1999 May 27;340(21):1677–9.
404. Bronskill SE, Normand S-LT, Landrum MB, Rosenheck RA. Longitudinal profiles of health care providers. *Stat Med*. 2002 Apr 30;21(8):1067–88.
405. Mayer EK, Purkayastha S, Athanasiou T, Darzi A, Vale JA. Assessing the quality of the volume-outcome relationship in uro-oncology. *BJU Int*. 2009 Feb;103(3):341–9.

## TABLAS

- Tabla 1. Estimación de incidencia y mortalidad global de CCR en 2012
- Tabla 2. Síndromes heredo-familiares de cáncer renal (18)
- Tabla 3. Clasificación de neoplasias renales - OMS 2004 (73)
- Tabla 4. Clasificación Bosniak de quistes renales (118)
- Tabla 5. Clasificación de Robson de los tumores renales
- Tabla 6. Revisiones TNM desde la 4ª a 7ª Edición
- Tabla 7. Sistema de clasificación TNM, AJCC/UICC 7ª Edición 2009 (136)
- Tabla 8. Clasificaciones de nivel de trombo tumoral: Clínica Mayo, Novick, Miami, Hinman, Robson y TNM
- Tabla 9. Clasificaciones del estado funcional
- Tabla 10. Implicación pronóstica de marcadores moleculares, asociación con otros factores pronósticos establecidos.
- Tabla 11. Manejo de las masas renales de pequeño tamaño
- Tabla 12. Resultados oncológicos de la nefrectomía parcial
- Tabla 13. Resultados oncológicos de terapias ablativas en CCR
- Tabla 14. Neoadyuvancia en CCR
- Tabla 15. Series de casos de CCR con extensión venosa con tratamiento neoadyuvante
- Tabla 16. Ensayos clínicos de terapias diana en el tratamiento adyuvante del CCR no metastático
- Tabla 17. Criterios predictivos de supervivencia en el CCR avanzado, A. Criterios de Motzer, B. Criterios de Heng
- Tabla 18. Estudios volumen-centro en uro-oncología. A. Nefrectomía, B. Cistectomía, C. Prostatactomía
- Tabla 19. Resultados oncológicos de nefrectomía con trombectomía
- Tabla 20. Actualizaciones de la base de datos del IRCCVTC
- Tabla 21. Características generales según el volumen-centro
- Tabla 22. Características del procedimiento quirúrgico según el volumen-centro
- Tabla 23. Factores predictivos de complicaciones perioperatorias globales a 30 días
- Tabla 24. Factores predictivos de complicaciones perioperatorias graves a 30 días
- Tabla 25. Factores pronósticos de mortalidad perioperatoria
- Tabla 26. Factores pronósticos de mortalidad cáncer específica
- Tabla 27. Resultados perioperatorios de las series más representativas de nefrectomía con trombectomía.

## FIGURAS

- Figura 1. Distribución de la tasa de incidencia de CCR /100.000 habitantes en Europa
- Figura 2. Distribución de la tasa de mortalidad por CCR /100.000 habitantes en Europa
- Figura 3. Tendencia temporal de incidencia y supervivencia de CCR en EE.UU.
- Figura 4. Migración temporal de estadios en CCR. Datos de la NCDB 1993-2004
- Figura 5. Mutación gen VHL. Relación con el complejo ubiquitina-ligasa, acumulación del HIF- $\alpha$ . (18)
- Figura 6. Origen topográfico de los subtipos de carcinoma renal
- Figura 7. Carcinoma renal de células claras, A. Pseudocápsula en la imagen macroscópica, B. Tinción hematoxilina eosina, C. Tinción inmunohistoquímica para la anhidrasa carbónica IX
- Figura 8. Carcinoma de células claras multilocular
- Figura 9. Carcinoma renal papilar, B. células basófilas en el CCRp tipo 1, C. células eosinófilas

en el CCRp tipo 2

Figura 10. Carcinoma renal cromóforo

Figura 11. A. Carcinoma medular patrón cribiforme, B. Carcinoma medular patrón sarcomatoide, C. Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes

Figura 12. Categoría T de la clasificación TNM (Reproducido del AJCC: Kidney. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 479-89)

Figura 13. Grado nuclear de Fuhrman

Figura 14. Clasificación del nivel del trombo de la Clínica Mayo (140)

Figura 15. Nomograma de SG y complicaciones perioperatorias en CCR con extensión venosa nivel III/IV, Haddad

Figura 16. Cirugía conservadora: A Nefrectomía parcial, B Enucleación

Figura 17. CCR con extensión venosa, A. nivel I, B. nivel II

Figura 18. Control vascular previo a la exéresis del trombo tumoral en niveles infrahepáticos

Figura 19. Vías moleculares de actuación de los fármacos antiangiogénicos

Figura 20. A. Consideraciones en el planteamiento quirúrgico de la cirugía de cáncer renal con trombo tumoral, B. Factores perioperatorios (modificables)

Figura 21. Movilización hepática

Figura 22. Distribución del nivel de trombo tumoral según la Clasificación de Mayo Clinic en la muestra global

Figura 23. Distribución del pTNM para la muestra global

Figura 24. Histograma de complicaciones perioperatorias según el volumen-centro

Figura 25. Curva de supervivencia según el volumen-centro

Figura 26. Supervivencia cáncer específica en pacientes con índice de comorbilidad de Charlson  $\leq 4$  vs.  $>4$

Figura 27. Supervivencia cáncer específica en pacientes con niveles 0-II vs. III-IV

## ANEXOS

Anexo I. Estatutos y Normas de Publicación: “International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium” (IRCCVTC).

Anexo II. Formulario de solicitud de aclaración de datos introducidos.

